

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 102

**Contribution à l'Etude
des
Agranulocytoses Médicamenteuses**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 26 Juin 1943

PAR

Madame DUPART Violette, née RŒHRICH

née à Paris le 24 Août 1918

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	JANBON, professeur, <i>Président</i>	}	<i>Assesseurs</i>
		GIRAUD, professeur, <i>Doyen</i>		
		BOUCOMONT, agrégé		
		HARRANT, agrégé		

MONTPELLIER

IMPRIMERIE MARCOU & GHIBAUDO

34, Rue Alexandre-Cabanel — Téléphone 51.10

1943

Contribution à l'Etude
des
Agranulocytoses Médicamenteuses



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 102

**Contribution à l'Etude
des
Agranulocytoses Médicamenteuses**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 26 Juin 1943

PAR

Madame DUPART Violette, née RÖHRICH

née à Paris le 24 Août 1918

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{ JANBON, professeur, <i>Président</i> GIRAUD, professeur, <i>Doyen</i> BOUCOMONT, agrégé HARRANT, agrégé	{ <i>Assesseurs</i>
---------------------------	--	---------------------

MONTPELLIER

IMPRIMERIE MARCOU & GHIBAUDO

34, Rue Alexandre-Cabanel — Téléphone 51.10

1943

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires:

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérim.	BAUMEL
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	L. RIMBAUD
—	GIRAUD, <i>doyen</i> .
Clinique chirurgicale	MASSABUAU, <i>assesseur</i> .
—	LAPEYRE.
Clinique obstétricale	P. DELMAS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIERE, <i>doyen honor.</i>
Clinique des malad. enfants et hyg. du 1 ^{er} âge	BOUDET.
Clinique de dermato-syphiligraphie	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.
Clinique gynécologique	N...
Clinique ophtalmologique	DEJEAN
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	TERRACOL.

Chargés de cours:

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Radiologie	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale	AIMES.

Professeurs honoraires

MM. TEDENAT, BERTIN-SANS, CABANNES
GALAVIELLE, VIRES, BOSC, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.	MM.
Chimie MONNIER, <i>agrégé</i> .	Clinique de la tu-
Microbiologie CARRERE, <i>agrégé</i> .	berculose VIDAL, <i>professeur</i> .
Histoire nat. méd. HARANT, <i>agrégé</i> .	Pathologie chirurg. MOURGUE-
Pharmacologie HARANT, <i>agrégé</i> .	MOLINES, <i>agr.</i>
Pathologie médic. BOUCOMONT, <i>agr.</i>	Pathologie chirurg. TRUC, <i>agrégé</i> .
— BERT, <i>agrégé</i> .	Chirurgie expérim. GUIBAL, <i>agrégé</i> .
Propédeutique méd. P. RIMBAUD, <i>agr.</i>	Médecine opératoire ROUX, <i>agrégé</i> .
Clinique interne PUECH, <i>professeur</i>	Accouchements CADERAS
Clinique des mala-	de KERLEAU, <i>agr.</i>
dies contagieuses. JANBON, <i>professeur</i>	Stomatologie HOUPERT, <i>D^r en méd.</i>

Agrégés en exercice

MM.	MM.
Médecine P. RIMBAUD.	Chirurgie MOURGUE-
— BOUCOMONT.	MOLINES.
— BERT.	— GUIBAL.
— LAFON, <i>ch. d'agr.</i>	— ROUX.
Chimie MONNIER.	Urologie TRUC.
Bactériologie CARRERE.	Accouchements CADERAS
Histoire nat. méd. HARANT.	de KERLEAU.



A MON MARI

A MES PARENTS

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JANBON
professeur de Thérapeutique et Matière médicale

Qui voulut bien accepter la présidence de cette thèse inspirée par lui. Il nous a toujours accueillie avec la plus grande bienveillance. Nous le prions d'agréer l'expression de notre respectueuse et profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GIRAUD

professeur de Clinique médicale

Il nous fait l'honneur de faire partie de notre jury. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ
BOUCOMONT

Nous le remercions de la sympathie qu'il nous a toujours réservée, et de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de faire partie de notre jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ
HARANT

Il a bien voulu nous faire l'honneur de faire partie de notre jury. Nous le prions de vouloir bien agréer l'expression de notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAZAL
interne des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous guider de ses précieux conseils dans l'élaboration de ce travail. Nous le prions d'accepter l'expression de notre sincère gratitude.

A TOUS MES MAITRES
DES FACULTES ET DES HOPITAUX
DE STRASBOURG ET DE MONTPELLIER

INTRODUCTION

A) DEFINITION

Parler « d'agranulocytose médicamenteuse » pourrait paraître paradoxal si l'on s'en tenait à l'acception première du terme d'agranulocytose. En effet, l'affection décrite par Schultz en 1922 comporte parmi ses caractères les plus nets, l'absence d'étiologie précise.

Il ne saurait alors être question d'agranulocytose médicamenteuse. Cependant, les nombreuses publications que la maladie de Schultz a suscitées ces dernières années ont assimilé les formes secondaires à l'agranulocytose pure, cryptogénétique, et, parmi ces formes secondaires, une grande part revient aux toxiques, et aux médicaments en particulier.

L'attention des cliniciens ayant, en effet, été attirée sur la possibilité de trouver un médicament à l'origine des agranulocytoses, on a été amené à fouiller de façon très précise les anamnestiques des malades, ce qui a fréquemment permis la découverte d'un rapport entre l'agranulocytose et diverses médications, le traitement antisypilitique et l'amidopyrine en particulier.

Ces diverses thérapeutiques, certes, n'aboutissent que rarement à une agranulocytose, mais elles sont si couramment utilisées que les cas d'agranulocytose médicamenteuse ne sont pas une rareté clinique, aussi cette dénomination est-elle entrée dans le langage médical et sommes-nous autorisés à l'utiliser.

D'autre part, les formes dites cryptogénétiques ou du moins les cas qui ne relèvent pas d'une aplasie médullaire due à une leucémie aiguë, perdent chaque jour du terrain au profit des formes secondaires, et ce, du fait d'une connaissance de plus en plus étendue des nombreux facteurs susceptibles de créer une agranulocytose.

Ainsi avons-nous pu recueillir en quelques mois, cinq observations de malades atteints d'agranulocytose après chimiothérapie qui ont été hospitalisés dans le service de M. le professeur Janbon à la Clinique Pasteur de Montpellier.

B) HISTORIQUE

La connaissance de l'agranulocytose remonte à la description qu'en donna Schultz en 1922, mais il existe quelques cas dans la littérature antérieure à cette date, que l'on peut, semble-t-il, rapprocher de cette affection.

C'est ainsi que P.-K. Brown et Ophuls rapportaient en 1902 un cas mortel d'angine accompagnée d'une extrême leucopénie. Turk, en 1907, montra l'existence, au cours de septicémies, d'une modification particulière du sang consistant en une leucopénie marquée, liée à la disparition à peu près totale des polynucléaires dans le sang circulant, et s'accompagnant à l'autopsie de l'ab-

sence des éléments granuleux dans la moëlle osseuse. (S'agissait-il là d'agranulocytose avec infection secondaire, ou de maladies infectieuses qui auraient déclenché des agranulocytoses?) On retrouve la même interprétation dans quelques observations analogues publiées par Stursberg et Marchand: septicémies survenues chez des sujets atteints de lésions préexistantes du système granulocytaire.

C'est en 1922 que Werner Schultz publia son travail initial, basé sur l'étude de cinq observations, et qu'il proposa le terme d'agranulocytose. Avec ses élèves Jacobowitz et Mlle Léon, il édifia ensuite le cadre nosologique de cette affection et en détermina les symptômes principaux.

Très rapidement, par la suite, les cas se multiplièrent et les publications devinrent nombreuses:

Ce fut d'abord en Allemagne où Friedmann décrivit en 1923 l'*angina agranulocytotica*, syndrome anatomo-clinique analogue, dont il plaçait le point de départ et le signe clinique essentiel sur les amygdales; travaux de Frank (1925); Bantz; Lauter, Pétri, Ehrmann et Preuss; Licht et Hartmann; Versé, etc... La plupart de ces cliniciens allemands mettaient en doute l'individualité de la maladie de Schultz.

Puis l'intérêt de la question donna lieu à la publication de toute une série d'observations, de mémoires, de recherches nouvelles; en Amérique: Skiles, Moore et Wieder, miss Lovett, Kastlin; dans les pays de langue française: Roch et Mozer, Mouzon, Flandin, qui publia en 1926 la première observation française d'agranulocytose, Clerc, Deschamps et Stieffel, Dufourt, Aubertin et R. Lévy; en Italie: di Guglielmo (1928).

Dès lors, les observations, les travaux anatomo-cliniques ou expérimentaux et les mises au point d'ensemble s'accumulèrent. Citons les travaux de Hueber, Lichtenstein; Chaliér, Martin et Naussac; Sabrazès et Saric. En même temps, s'accroissaient nos connaissances sur la multiplicité des facteurs étiologiques toxiques ou infectieux. Les recherches thérapeutiques évoluaient parallèlement: radiothérapie des os longs proposée par Friedmann, nucléotide de pentose par Doan et Jackson, et plus récemment encore les suggestions de Nétousek, de Strumia, de Lainer, de Morrison et Samwick.

L'agranulocytose, bien que de connaissance assez récente, a donc été l'objet de nombreux travaux, mais, depuis la conception première, les idées ont évolué.

Pour Schultz, il s'agit d'une véritable entité, caractérisée essentiellement par une disparition à peu près totale des granulocytes, par l'absence d'étiologie précise et par l'absence de modification notable des autres éléments du sang.

Aubertin et R. Lévy, en 1928, établirent la notion de syndrome agranulocytaire: à côté de l'agranulocytose pure, ou maladie de Schultz, il existe en effet de nombreux cas apparentés par leurs symptômes essentiels, en particulier la carence granulocytaire, à la maladie de Schultz; mais ces syndromes agranulocytaires s'en écartent soit du fait d'une étiologie précise, infectieuse ou toxique, soit du fait de l'existence d'altérations concomitantes des autres fonctions de la moëlle osseuse, ce qui réalise alors des états pathologiques complexes, les agranulocytoses associées.

A l'heure actuelle d'ailleurs, le champ de l'agranulocytose cryptogénétique tendant de plus en plus à se

rétrécir au profit des agranulocytoses secondaires, toxiques ou infectieuses, on en est venu à parler d'agranulocytose à propos de celles-ci et non plus de syndromes agranulocytaires.

Il est un fait remarquable à noter, c'est la coïncidence frappante qui existe entre la date d'apparition de ces cas d'agranulocytose considérés comme essentiels, après 1920, et le moment où les grandes firmes pharmaceutiques ont inondé le marché avec des produits analgésiques et antithermiques (amidopyrine, pyramidon, etc...).

Signalons enfin le récent rapport de Rietti à la Réunion internationale de Thérapeutique de 1940 sur les agranulocytoses médicamenteuses.

C) PLACE DE L'AGRANULOCYTOSE DANS LE CADRE DES APLASIES MEDULLAIRES

Avant d'aller plus loin, il faut, nous semble-t-il, faire le point en ce qui concerne la place de l'agranulocytose parmi les manifestations de l'aplasie médullaire.

Il résulte en effet des nombreuses constatations anatomo-pathologiques que la lésion médullaire de l'agranulocytose consiste en une aplasie de la série granulocytaire. Ceci est à rapprocher de l'aplasie érythrocytaire que l'on constate dans l'anémie aplastique, et de l'aplasie plaquettaire du purpura avec thrombopénie.

Agranulocytose, anémie aplastique et purpura thrombopénique sont apparentés non seulement par l'existence de ces aplasies portant sur l'un ou l'autre des éléments constitutifs du sang, mais encore par une iden-

tité de causes étiologiques, infectieuses ou toxiques. D'où la possibilité, pour un toxique donné, de déterminer soit une agranulocytose pure, soit une agranulocytose avec anémie ou avec thrombopénie, soit enfin une agranulocytose avec anémie et thrombopénie, en un mot une agranulocytose associée.

Suivant le toxique en cause, on trouve telle forme d'aplasie plutôt que telle autre: le benzol donne surtout des anémies aplastiques, les médicaments du type Sédormid plutôt une thrombopénie pure. Mais les formes associées ne sont pas rares et c'est ainsi que Frank, à qui nous devons de très intéressants travaux publiés en 1925, a pu parler d'aleucie hémorragique ou panmyélophtisie dans les cas où les trois sortes d'aplasie médullaire, granulocytaire, érythrocytaire et plaquettaire, sont associées. Dans les cas complexes, ce n'est pas toujours l'agranulocytose, souvent réduite à son expression la plus simple tant hématologique que médullaire, qui occupe le premier plan dans la symptomatologie.

On peut d'ailleurs rencontrer toutes les formes de passage, depuis l'agranulocytose la plus pure en apparence jusqu'à la panmyélophtisie, selon la prédominance de la déficience granulocytaire d'une part, des altérations de l'érythropoïèse et de la thrombopoïèse, des hémorragies et des processus réactionnels typiques ou atypiques de la moëlle d'autre part. Les arsénobenzènes sont très intéressants de ce point de vue, car les syndromes qu'ils déterminent du côté du sang peuvent présenter toute la gamme de ces aplasies.

Les agranulocytoses appartiennent donc au cadre nosologique des myéloses aplastiques. Di Guglielmo en a repris la terminologie et distingue:

- les myéloses aplastiques globales (agranulocytoses associées);
- les myéloses aplastiques mixtes;
- les myéloses aplastiques partielles (parmi lesquelles se range l'agranulocytose pure).

Les myéloses peuvent être d'emblée mixtes ou globales, mais le plus souvent la série granulocytaire est la première atteinte et les autres syndromes associés n'apparaissent que quelques jours après. Il semble que le système granulocytaire soit plus vulnérable que les autres; les granulocytes, d'ailleurs, sont plus éphémères que les globules rouges.

L'agranulocytose pure ou maladie de Schultz évolue beaucoup plus rapidement que les agranulocytoses associées. C'est une myélose aplastique par définition; dans les agranulocytoses associées et les agranulocytoses pures secondaires on trouve parfois des signes de réaction plastique sanguins et médullaires.

L'agranulocytose a encore été désignée sous divers synonymes :

- leucopénie pernicieuse de Hugues et Thomas;
- neutropénie maligne de Doan et Shilling.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

*Agranulocytose pure d'évolution suraiguë au cours d'une
urétrite gonococcique traitée par un sulfamidé. —*

Publiée par MM. M. JANBON, J. BIGONNET et Mlle J.
RABEJAC, Soc. Sc. méd, Montpellier, 31 mars 1939.

B... J..., âgé de 22 ans, sous-officier, est admis le 1^{er} février 1939 à 20 heures à la Clinique des maladies contagieuses, dans un état très grave. Le malade est en proie à une agitation délirante rendant tout interrogatoire impossible.

Les renseignements qui nous sont communiqués sont les suivants:

Le 28 janvier, il a éprouvé une sensation de malaise, de la courbature, des frissons et s'est alité. Le 30, il a été admis à l'infirmierie régimentaire avec une température de 39°8 et des signes d'angine rouge. Le lendemain, les signes locaux se sont précisés, paraissant plus marqués sur la région amygdalienne droite qui est tuméfiée, la température est à 40°; redoutant la possibilité d'un abcès, on pratique de grandes injections chaudes. Dans la matinée du 1^{er} février se manifeste une nette amélioration locale et générale avec chute thermique à 37°5; mais dès l'après-midi, la reprise brutale de la fièvre et les importantes modifications survenues dans l'état pharyngé font décider l'hospitalisation.

A l'entrée, la température est à 40°4, le pouls bat à 130. L'examen objectif, seul possible, montre l'existence d'une angine d'allure pseudo-membraneuse; les fausses membra-

nes, bilatérales, mais prédominant à gauche, siègent sur les régions amygdaliennes qu'elles débordent en avant et surtout en arrière; grisâtres, assez superficielles, elles se détachent facilement sans provoquer de saignement. L'haléine n'est pas fétide. Il n'y a pas d'adénopathie appréciable. L'examen somatique est par ailleurs négatif.

Dans la nuit, l'agitation et le délire s'aggravent; le malade se blesse assez profondément à la fesse contre un montant du lit, en voulant se lever; on doit l'attacher. Il est pratiqué une injection sous-cutanée de 3 centimètres cubes de somnifène qui n'amène, du reste, ni calme, ni sommeil.

Le matin (2 février), nous le trouvons avec un faciès de grand infecté, extrêmement agité et délirant, parlant sans arrêt et sans aucune logique. La température est à 40°5; la respiration est courte et rapide. L'examen du bucco-pharynx nous montre une langue absolument rôtie; l'haléine est fétide; sur les deux régions amygdaliennes siègent des fausses membranes grisâtres, irrégulières, laissant place par endroits à un enduit brunâtre très foncé, sec, dur au contact de l'abaisse-langue et ne se laissant pas décoller; il n'y a pas de suffusions sanguines; les lésions occupent la surface des amygdales, s'étendant un peu sur les piliers antérieurs, mais surtout sur les piliers postérieurs et la paroi latéro-pharyngienne. Pas d'adénopathies.

L'examen de l'appareil respiratoire est complètement négatif. Le cœur est rapide (130); ses bruits sont très assourdis, surtout le premier; le pouls est déprimé et la tension artérielle très basse (Mx: 6,5. Mn: 3). On note un peu de météorisme abdominal, une légère douleur à la pression de l'hypochondre droit. Ni le foie, ni la rate ne sont hypertrophiés.

Du point de vue neurologique, il faut noter une mydriase marquée avec conservation du réflexe photomoteur, sans inégalité, ni déformation des pupilles; pas de trouble apparent de la musculature externe de l'œil. Les réflexes tendineux des membres inférieurs sont complètement abolis. Il n'existe pas de signes d'irritation pyramidale. On met en

évidence une légère raideur rachidienne, surtout appréciable à la nuque.

Il y a incontinence des urines.

Il est pratiqué une série de recherches (prélèvement pharyngé, examen des urines recueillies par sondage, ponction lombaire, hémoculture en bouillon et en milieu anaérobie de Boez, azotémie, examen bactériologique) dont les résultats ne nous seront, pour la plupart, connus qu'après le décès.

L'extrême rapidité de l'évolution ne nous a pas permis d'appliquer qu'une thérapeutique anti-infectieuse générale et symptomatique (cardiotoniques, 500 cc. de sérum chloruré isotonique sous-cutané, 250 cc. de sérum glycosé isotonique intraveineux, injections sous-cutanées d'extrait surrénal total) à laquelle nous avons adjoint, 2 gr. de benzyl-amino-benzène-sulfamide (46 R.P.) *per os* et 50 cc. de sérum antistreptococcique sous-cutané.

Dans l'après-midi, l'agitation cesse, le malade est sub-comateux; la température s'élève à 41°5, le pouls est incomptable, le cœur presque inauscultable. Localement, l'aspect de la gorge est maintenant typique: angine ulcéro-nécrotique, avec placards noirâtres de gangrène sèche; pas d'hémorragies.

A 18 heures (soit 22 heures après l'entrée du malade), mort dans le collapsus.

EXAMENS DE LABORATOIRE

1. *Urines* (prélevées par sondage). — Coloration verte (bleu de méthylène). Elles renferment: 3 gr. 20 d'albumine, 0 gr. 90 de chlorures, 6 gr. 23 d'urée au litre; il y a très nette présence de pigments et de sels biliaires; le culot contient de très nombreux leucocytes, de nombreuses cellules épithéliales, quelques cylindres granuleux.

2. *Azotémie*. — 1 gr. 85 d'urée par litre de sérum.

3. *Examen bactériologique du prélèvement pharyngé*. —

Flore assez abondante mais banale; pas d'association fusospirillaire; pas de bacilles de Loeffler (à l'examen direct et après culture).

4. *Liquide céphalo-rachidien.* — Limpide. Pression: 15 centimètres dans le décubitus latéral. Il renferme: 5 éléments cellulaires par mmc., 0 gr. 45 d'albumine, 7 gr. 90 de chlorures et 0 gr. 68 de glucose par litre; pas de germes. Réactions de Wassermann et de Meinicke négatives.

5. *Hémocultures.* — L'ensemencement de sang en bouillon est resté stérile jusqu'au 22 février. En milieu de Boez, il s'est développé en douze heures des colonies de colibacilles (prélèvement fait quatre heures avant la mort).

6. *Examen hématologique.* — Globules rouges: 3.280.000; hémoglobine, 95 %; valeur globulaire, 1,30; globules blancs, 2.200; polynucléaires neutrophiles, 6 %, soit 132 par mmc.; polynucléaires éosinophiles, 0; polynucléaires basophiles, 0; lymphocytes, 56 %, soit 1232 par mmc.; moyens mononucléaires, 33 %, soit 726 par mmc.; grands mononucléaires, 5 %, soit 110 par mmc.

DONNÉES ÉTIOLOGIQUES

Le diagnostic d'angine agranulocytaire porté (*post mortem*), nous avons procédé à une enquête aussi serrée que possible sur les commémoratifs.

Un mois et demi auparavant (le 9 décembre 1938), injection de rappel de vaccin mixte antitypho-paratyphique, antidiphtérique et antitétanique; sans incident.

Le 31 décembre, urétrite gonococcique aiguë, vue au sixième jour, le 5 janvier 1939; il est prescrit un traitement ambulatoire par un sulfanilamide (1162 F), à la dose quotidienne de 4 grammes *per os*. Après huit jours, cette médication, jugée inefficace, est remplacée par des lavages au protargol et des pilules d'un produit spécialisé à base d'extraît de kawa et de bleu de méthylène. Le 16 janvier, les lavages au protargol, mal supportés, sont remplacés par des lavages quotidiens au nitrate d'argent, le traitement par voie buccale étant maintenu.

Mais, de sa propre initiative, et en dehors du contrôle médical, B... continuait à prendre des comprimés de sulfanilamide (à doses impossibles à préciser). C'est le 28 janvier que se manifestent les premiers symptômes infectieux.

OBSERVATION II

Agranulocytose pure au cours d'une méningococcie (ménigite et septicémie à méningocoque A) traitée par la sulfamidopyridine. Déblocage de la sulfamidopyridine au rose bengale. Transfusion médullaire. Guérison rapide. — Publiée par MM. M. JANBON, J. CHAPTAL, Mlle M. LABRAQUE-BORDENAVE et R. BOSCH. *Soc. Sc. méd. Montpellier*, 2 mai 1941.

D... Pierre, 37 ans, sans antécédents notables, est admis le 14 mars 1941 à la clinique Pasteur, au cinquième jour de sa maladie, dans un état grave: 39°5, agitation, délire, hostilité, crises convulsives généralisées, incontinence des sphincters. Il y a de la congestion de la face, de l'injection conjonctivale, une langue sèche, des fuliginosités buccales, un purpura généralisé. Raideur rachidienne avec signe de Kernig.

Liquide céphalo-rachidien purulent, contenant des méningocoques A.

Hémoculture: méningocoque A. Azotémie: 0 gr. 40. Albuminurie: 2 gr.

On administre 2 grammes de sulfamidopyridine *per os* et 2 grammes de soludagénan intramusculaire; sérums glucosé et chloruré isotoniques.

Le 15 et le 16 mars, malgré la chute thermique, le liquide céphalo-rachidien reste purulent et virulent; on maintient la sulfamidopyridine à la dose de 7 grammes par jour. L'agitation psycho-motrice est telle que l'on doit faire deux injections sous-cutanées de somnifène. Incontinence des urines.

Le 17, prostration, rétention vésicale: deux sondages permettent de retirer 1.200 cc. d'urines. Le 18, même état, mais

le liquide céphalo-rachidien est nettement amélioré: 224 éléments (dont 58 polynucléaires pour cent), albuminose de 2 gr. 40, glycorachie de 0 gr. 38; pas de méningocoque à l'examen direct ni à la culture.

L'apparition de phénomènes congestifs des téguments (face) et de la méninge (ponction régulièrement sanglante) incite à interrompre prématurément le traitement: 26 gr. de sulfamidopyridine ont été donnés en cinq jours.

Pendant trois jours, bon état général et méningé, mictions normales; diurèse de 2 à 4 litres par jour.

Le 22 mars, rechute méningée (1120 éléments dont 76 polynucléaires pour cent), on reprend la sulfamidothérapie à la dose de 6 grammes par jour.

En neuf jours, 28 gr. 50 sont administrés et tout rentre dans l'ordre.

La surveillance systématique de la formule hématologique, initialement de polynucléose, fait dépister au dernier jour du traitement une granulopénie d'alarme (6.000 G. B. avec 36 neutrophiles, 2 éosinophiles et 1 basophile pour cent) qui progresse rapidement pour réaliser, le 5 avril, une agranulocytose pure (2.000 G. B. avec absence complète de neutrophiles et éosinophiles et 1 basophile pour cent). Par contre, pas de diminution du nombre des globules rouges (4.300.000), ni des plaquettes (207.000), pas de tendance hémorragique; altération de l'état général, angoisse, fièvre à 39°9, crampes musculaires, éruption érythémato-bulleuse sur la face et les jambes, exsudat blanchâtre sur les amygdales. Le liquide céphalo-rachidien est normal, l'hémoculture négative.

Les dosages de la sulfamide, régulièrement effectués avaient montré, au cours de la deuxième cure par la sulfamidopyridine des taux de sulfamide sanguine de 110 milligrammes pour 1.000 cc. et rachidienne de 70 milligrammes, taux qui s'abaissent rapidement à 40 milligrammes et 30 milligrammes respectivement. Trente-six heures après la fin du traitement, la sulfamide disparaît brusquement du sang et du liquide céphalo-rachidien; l'élimination urinaire a été très réduite (6 gr. 558 seulement ont été retrouvés

Date	G. R.	G. B.	POLYNUCLÉAIRES				Grands mononuel.	Lymphocytes	Plasmocytes	Plaquettes
			Neutrophiles %	Eosinophiles %	Basophiles %	Nombre absolu par mmc.				
15 mars 1941	4.450.000	16.000	84	0	0	13.440	1	15	2	307.000
17 mars 1941	4.600.000	16.200	60	0	0	9.720	4	36		
21 mars 1941	4.300.000	12.400	67	1	0	8.330	4	28		
29 mars 1941	4.440.000	6.000	36	2	1	2.340	4	57		
2 avril 1941	4.500.000	5.400	20	6	4	1.620	6	62	2	
3 avril 1941		5.900	10	6	1	1.900	0	80	3	
4 avril 1941	4.300.000	6.300	3	3	1	440	4	89		207.000
5 avril 1941 (Tr. méd.)		2.900	0	0	1	20	6	93		104.000
6 avril 1941	3.648.000	4.200	9	0	1	420	20	70		228.000
7 avril 1941	3.264.000	3.400	36	0	1	1.260	17	46		216.000
8 avril 1941	3.460.000	7.100	38	0	2	2.840	11	49		284.000
9 avril 1941	3.528.000	6.900	37	1	1	2.690	7	54		
11 avril 1941	3.680.000	6.100	42	3	0	2.750	3	52		
12 avril 1941	3.510.000	7.100	40	0	3	3.050	7	50		
13 avril 1941	3.200.000	6.200	44	0	0		4	52		
16 avril 1941	3.690.000	6.400	52	2	0		4	42		
21 avril 1941	3.840.000	7.000	51	0	0		0	49		
25 avril 1941	3.900.000	6.400	42	1	1		4	52		
28 avril 1941	3.700.000	6.900	44	7	0		2	47		
2 mai 1941	3.880.000	7.800	38	13	1		3	45		
23 mai 1941	4.520.000	8.100	35	10	0		1	54		

Date	3 avril	4 avril	5 avril	7 avril	11 avril	12 avril	29 avril
Hémohistioblastes	0,5			0,8			
Hémocytioblastes	2,5		0,5	0,8		0,25	
Proérythroblastes	4	1	3	0,5	0,5	2	0,5
Erythroblastes basophiles	5		1	3,4	1,25	1	2,5
Erythroblastes polychromatoph.	48,5		0,5	1,2	0,5	1,5	9,5
Erythroblastes orthochromatoph.	2	2	23,5	4,2	17	16,25	20,5
Promyéloblastes							
Myéloblastes							
Leucoblastes	2,5	21	1,5	2,4		1	0,75
Promyélocytes	1	2	9	2,8	2	1	2
Myélocytes neutrophiles	5		3	37,4	16,75	17,25	9
Myélocytes éosinophiles					0,25		6,25
Myélocytes basophiles							
Métamyélocytes neutrophiles	0,5		4	12	15,75	16,25	11,75
Polynucléaires neutrophiles	1		1	15,2	36,5	33,75	22
Polynucléaires éosinophiles	1,5						4,5
Polynucléaires basophiles	1	7		0,6			
Lymphocytes	18,5		52,5	15,8	9	9	8,5
Monocytes	6	67		2	0,5	0,25	0,75
Plasmocytes	0,5		0,5	0,8		0,5	1,5
Mégacaryocytes	0	0	0	0,2	0	0	
Moëlle quasi désertique		Moëlle quasi désertique					

sur un total de 28 gr. 50); dans la moëlle sternale par contre, existe un taux élevé de 140 milligrammes pour 1000 cc.

On pratique, le 5 avril:

1° Une injection intraveineuse de 4 cc. 2 d'une solution à 2 % de rose bengale;

2° Une transfusion médullaire: 2 cc. de pulpe sternale d'un donneur universel injectés par ponction sternale.

On assiste dès lors à une chute progressive de la fièvre, à une amélioration rapide de l'état général, à un redressement surprenant de l'hémogramme et du médullogramme. Dès le 7 avril, la moëlle sternale apparaît riche en éléments avec 70 % de cellules de la série granulocytaire. Le surlendemain, réapparition dans le sang de 1 éosinophile pour cent. Ultérieurement, le taux des polynucléaires a oscillé entre 45 et 55 pour cent; état général excellent: guérison acquise.

Au quarante-cinquième jour, on enregistre une poussée éosinophilique tardive: 7 % dans le sang, 11 % dans la moëlle sternale.

L'injection de rose bengale a provoqué: la réapparition de la sulfamide dans le sang (25 milligr. pour 1.000 cc.) et dans le liquide céphalo-rachidien (15 milligr. p. 1.000 cc.); une élimination massive de 5 gr. 100 par les urines en vingt-quatre heures, élimination qui se poursuivra ensuite pendant vingt-neuf jours à faibles doses.

OBSERVATION III

Agranulocytose mortelle après traitement arséno-bismuthique; heureuse action passagère d'une transfusion médullaire. Publiée par MM. M. JANBON, A. ESPRIT et P. CAZAL. *Soc. Sc. méd. Montpellier*, 8 janvier 1943.

M. C..., âgé de 41 ans, est atteint, le 5 novembre 1942, d'un chancre syphilitique de la verge. Soumis immédiatement à un traitement arséno-bismuthique, il reçoit du 6 au 24 novembre six injections de novarsénobenzol (en tout 2 gr. 40) et six injections de bivatol.

Le 26 novembre, deux jours après la dernière injection, apparaît une angine rouge, d'apparence banale, avec température à 40°.

Le lendemain, on note du subictère; l'angine persiste.

Le 29 novembre, jour où nous sommes appelés à voir le malade, le tableau est typique et impose le diagnostic clinique: syndrome toxi-infectieux sévère, fièvre à 39°5, pouls à 124, angine ulcéro-nécrotique étendue, très fétide, subictère; pas d'adénopathie, sauf une légère intumescence ganglionnaire angulo-maxillaire bilatérale; pas de note hémorragique, ni gros foie, ni grosse rate. Le chiffre des leucocytes est de 1.400 avec seulement 12 polynucléaires pour cent. Une transfusion médullaire (3 cc. de moëlle sternale d'un donneur universel) est pratiquée dans la soirée. La sulfamidothérapie a été interrompue après une dose totale de 3 grammes.

Le lendemain 30 novembre, la situation est légèrement améliorée, température à 39°, pouls à 120; un hémogramme, pratiqué vingt heures après la médullo-transfusion, montre une reprise sensible du taux des leucocytes remontés à 2.640 avec 30 polynucléaires pour cent et laisse espérer une évolution favorable.

Mais le 1^{er} décembre, l'aggravation est manifeste, malgré une descente progressive de la température (38°2); il existe un état d'agitation psychique et motrice sans délire vrai; la nécrose pharyngée s'est notablement étendue et la déglutition est très pénible; on ne numère plus dans le sang que 760 globules blancs avec seulement 2 polynucléaires pour cent. Dans la soirée, apparaît un nouveau symptôme d'interprétation assez difficile: le réseau veineux superficiel des membres, surtout au niveau des gros troncs, est marqué par une teinte lie-de-vin foncée, ne disparaissant qu'en partie par une compression digitale appuyée et prolongée, et tranchant nettement sur le reste du tégument de coloration subictérique et pâle. Une deuxième transfusion médullaire (2 cc. avec le même donneur) est effectuée.

Le 2 décembre, l'état est très mauvais, quoique la température et le pouls ne se soient pas sensiblement modifiés: le malade est délirant; le subictère persiste, ainsi que l'infiltration périveineuse très apparente. On note l'apparition d'importantes lésions conjonctivales: sur un fond rouge, avec réseau vasculaire très marqué, se distinguent de nombreuses petites ulcérations, le tout réalisant un aspect dépoli, généralisé, des conjonctives, particulièrement impressionnant. Le taux des leucocytes est de 550, les granulocytes ont complètement disparu. Une nouvelle transfusion médullaire est faite le soir (à partir d'un autre donneur).

Le malade meurt dans la nuit du 2 au 3 décembre.

Durant ces quelques jours, les prélèvements pharyngés avaient montré la présence d'une foule de bactéries diverses, sans fuso-spirilles ni bacille de Löffler. Deux hémocultures (en bouillon et en gélose anaérobie de Boëz) étaient restées stériles.

Dans les urines existaient des pigments biliaires (sans sels biliaires); un excès d'urobiline, et, seulement, le dernier jour, 3 gr. d'albumine par litre et de nombreux cylindres granuleux; la recherche de la porphyrine y fut négative. Le rapport de Derrien était de 9,3 pour 1.000.

Le taux de l'azotémie de 0,40 le 30 novembre, s'élevait à 1,50 le 2 décembre; la réserve alcaline était, à la même date, de 38,1 volumes de CO_2 %.

Examen spectroscopique du sang: oxyhémoglobine.

Examen sérologique:

Hecht-Bauer: —

Wassermann: + —

Kahn: réaction de présomption: ++

Kahn: réaction normale: + —

Klein: réaction de présomption: +

Klein: réaction normale: + —

Meinicke microréaction: ++

Les examens hématologiques successifs (hémogramme et médullogramme) sont consignés dans les tableaux ci-dessous:

Sang	29 NOVEMBRE		30 NOV.		1 ^{ER} DÉCEMBRE		2 DÉCEMBRE	
	14 heures	19 heures	15 heures		11 heures	19 heures	11 heures	19 heures
Globules rouges	4.000.000	1.400	3.500.000	3.600.000	550	100	3.450.000	560
Globules rouges	1.400	8	2.640	760	4	0	560	100
Polynucléaires neutro p. 100	12	112	30	2	22	0	0	0
Polynucléaires neutro p. mmc.	168	0	792	15	2	0	0	0
Polynucléaires éosino p. 100	0	69	0	0	2	0	0	0
Lymphocytes p. 100	17	996	38	49	50	32	32	50
Lymphocytes p. mmc.	238	996	1.003	372	275	180	180	50
Monocytes p. 100	71	23	32	43	38	44	44	35
Monocytes p. mmc.	994	322	845	327	209	246	246	40
Plasmocytes p. 100	0	0	0	6	6	24	24	15
Moëlle osseuse								
pour 100								
Myéloblastes		1			3	5		
Myélocytes neutrophiles		15			5	1		
Myélocytes agranulaires	32	0			12	3		
Polynucléaires neutrophiles		16		23	3	0	9	3
Polynucléaires éosinophiles		0			7	0		2
Erythroblastes		63			58	61		
Monocytes		3			2	9		
Cellules réticulaires					3	5		
Plasmocytes					3	10		
Lymphocytes		2		8	4	4		

OBSERVATION IV

Agranulocytose médicamenteuse d'étiologie complexe; dinitrophénol, pyramidon, sulfamidothiazol. Guérison spontanée. Publiée par MM. M. JANBON, J. CHAPTAL, Mlle LABRAQUE-BORDENAVE et M. Cl. LAGARDE, *Soc. Sc. méd. Montpellier*, 5 février^{re} 1943.

Mme D..., âgée de 39 ans, sans antécédents pathologiques notables, est admise le 13 septembre 1942 à la clinique Pasteur pour un état fébrile datant de six jours, avec angine, stomatite et éruption maculo-papuleuse.

Le début s'est fait le 7 septembre au début de l'après-midi, par des frissons.

La malade prend deux comprimés d'aspirine et s'alite. Dans la soirée, apparaissent des vomissements bilieux qui vont se renouveler pendant toute la nuit, et une sensation de brûlure dans la bouche qui devient rapidement intolérable; la température est de 41°3. Un médecin, appelé, porte le diagnostic d'angine œdémateuse et prescrit une potion contenant 0,75 de pyramidon, ainsi que des comprimés de sulfamidothiazol.

Les jours suivants, la température se maintient en plateau autour de 40°.

La douleur bucco-pharyngée persiste, accompagnée d'une sensation de sécheresse de la langue, mais sans dysphagie vraie. Céphalée intense et insomnie totale. Constipation.

Le 11 septembre, se manifeste une métrorragie (les dernières règles, normales, s'étaient terminées le 6); le même jour apparaît une éruption cutanée non prurigineuse.

A l'entrée, le 13 septembre, l'état paraît sévère: malade abattue, oppressée, mais présente et répondant parfaitement aux questions. Température à 40°, pouls à 100 bien frappé avec une tension artérielle de maxima 13 et minima 8. L'éruption est généralisée mais prédomine nettement à la face, au cou, à la partie supérieure de la poitrine et du dos, aux membres supérieurs, alors que sur le reste de la surface tégumentaire, les éléments sont rares; la face pal-

maire des mains est respectée. Il s'agit d'éléments arrondis, constitués par des maculo-papules rouge vif, des dimensions d'une lentille, cernées d'un halo érythémateux; le tout s'efface complètement à la pression; il n'y a pas de prurit.

L'examen de la cavité buccale montre la présence de nombreuses ulcérations gingivales, recouvertes de productions pseudo-membraneuses, saignant au moindre contact, douloureuses; il existe une angine bilatérale, à points blancs à droite, ulcéro-membraneuse à gauche; l'haleine est fétide. La réaction ganglionnaire sous-angulo-maxillaire est très modérée.

Rien par ailleurs. Foie et rate sont normaux; à noter cependant une petite ecchymose à la face externe du tiers inférieur de la jambe gauche.

Divers examens sont pratiqués: hémocultures en bile et en bouillon qui resteront stériles; inoculation du sang au cobaye qui demeurera sans résultat; séro-diagnostic de Widal, de Wright, de Weil-Félix négatifs; l'azotémie est de 0 gr. 37; il y a des traces d'albumine dans les urines, sans autre élément anormal. Deux prélèvements, l'un buccal, l'autre pharyngé, pratiqués sur les ulcérations, donneront une culture de *bacterium coli*. Un examen hématologique, fait le 14, montre un chiffre normal de globules rouges (4.080.000) avec thrombopénie (68.000 plaquettes), leucopénie (1.300 globules blancs) et granulopénie (4 polynucléaires neutrophiles, 12 éosinophiles, 8 grands mononucléaires et 76 lymphocytes pour cent). Le signe du lacet est négatif; temps de coagulation normal; temps de saignement allongé à 7 minutes 30. Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives, sauf la réaction de Kahn-présomption (+++).

L'évolution paraît d'abord s'aggraver. Le 14 septembre, la température est à 40°6, le pouls à 112. La fétidité bucco-pharyngée s'accroît; la muqueuse buccale est dans un état analogue, mais les fausses membranes pharyngées se sont étendues. L'asthénie est profonde.

Même situation le 15, mais léger fléchissement thermique (39°8, 39°4); l'éruption s'atténue. Une ponction sternale montre une moëlle riche en éléments (41.600 globules blancs par mmc.) en forte réaction myélocytaire: 0,5 érythroblaste basophile, 9 érythroblastes orthochromatophiles, 0,5 myéloblastes, 4,5 promyélocytes, 62,5 myélocytes neutrophiles, 2 myélocytes éosinophiles, 5 métamyélocytes neutrophiles, 1 polynucléaire neutrophile, 1 polynucléaire éosinophile, 13,5 lymphocytes, 0,5 cellules endothélioïdes; rares mégacaryocytes; nombreuses mitoses de la série myélocytaire.

Le myélogramme du 16 septembre est identique: les myélocytes totalisent 73 % des éléments blancs contre 8,5 polynucléaires adultes, 1,5 myéloblastes, 12 lymphocytes et 5 érythroblastes. Le sang circulant reflète cette réaction myélocytaire; malgré une accentuation de la leucopénie (800 globules blancs), on note pour 100: 1 polynucléaire neutrophile, 8 éosinophiles et 20 métamyélocytes neutrophiles.

Dès lors la température s'abaisse progressivement, l'état général s'améliore. On assiste au nettoyage du pharynx où ne persiste plus que l'ulcération de l'amygdale gauche; cependant la stomatite et la fétidité de l'haleine subsistent. L'érythème s'efface. Les hémogrammes successifs montrent le redressement rapide de la formule.

Le 20, l'apyrexie est acquise; toute éruption cutanée a disparu; la gorge est cicatrisée; il n'existe plus que quelques ulcérations buccales superficielles et de petites dimensions qui disparaîtront en quelques jours. Une nouvelle vérification des séro-diagnostic (Widal, Wright et Weil-Félix) a été faite, sans résultat, le 22 septembre.

Le traitement a consisté uniquement en injections intraveineuses d'hyposulfite de soude à 10 % (20 cc. par jour à partir du 17 septembre).

Sortie guérie le 23 septembre, la malade a été revue le 17 octobre. Après dix jours de bonne santé, elle présente quinze jours de température irrégulière, avec

	G. B. par mmc.	Polynucl. neutro %	Métamyélo neutro %	Myélocytes neutro %	Polynucl. éosino %	Total des granulocytes par mmc.	Grands mononucl. %	Moyens mononucl. %	Lymphocytes %
14 septembre	1.300	4			12	208	8		76
16 septembre	800	16	20		8	352	16	8	32
18 septembre	2.800	48	3	3	3	1.596	7	8	28
20 septembre	4.800	47	2	3		2.496	2	3	43
23 septembre	10.000	57				5.700	12	10	21
17 octobre	7.000	75			9	6.020	2	2	12

frissonnements s'élevant le soir à 38°, 38°2 et une fois à 38°9; en outre, pollakiurie nocturne et diurne, urines troubles, et brûlure de l'urètre en fin de miction. Nous avons fait un sondage aseptique des urines: les urines étaient à ce moment limpides et l'ensemencement est resté stérile. Le prélèvement n'a pu être renouvelé. Un traitement au mandélate d'ammonium a très rapidement fait rétrocéder les troubles urinaires et la fièvre. A noter qu'un examen hématologique, pratiqué alors, a montré une légère polynucléose avec éosinophilie à 9 %.

OBSERVATION V

Agranulocytose mortelle par phénacétine. Echec de la transfusion médullaire. Publiée par MM. M. JANBON, J. CHAPTAL, Mlle M. LABRAQUE-BORDENAVE et M. J. ANDRÉANI. *Soc. Sc. méd. Montpellier*, 5 février 1943.

G... A..., âgé de 47 ans, est admis à la clinique Pasteur le 29 décembre 1942 dans un état extrêmement grave. Depuis un mois, il accusait un fléchissement de son état général, avec amaigrissement et lassitude et avait, à plusieurs reprises, souffert de la gorge, où des points blancs auraient été constatés. Le 25 décembre, au retour d'un voyage, il commence une pyrexie d'emblée sévère, avec température à 40°4. Le lendemain, angine, qui prend bientôt le caractère fétide; l'asthénie est extrême. Un médecin, appelé le 27, constate l'existence d'une angine ulcéro-nécrotique, fait deux hémocultures (en bouillon et en anaérobiose) qui resteront stériles; l'examen hématologique révèle une légère anémie (3.050.000 G. R. avec 75 % d'hémoglobine et valeur globulaire de 1,2), une leucopénie modérée (5.800 G. B.) avec neutropénie (25 polynucléaires neutrophiles, 1 polynucléaire éosinophile, 68 lymphocytes et moyens mononucléaires. 2 grands mononucléaires et 4 monocytes pour cent).

La fièvre n'a pas cédé, s'inscrivant en plateau au-dessus de 40°. L'hospitalisation est décidée le 29 décembre.

A l'entrée, à 22 heures, la température est de 41°, le pouls à 140. Les traits sont altérés, le nez pincé; on note un teint jaune-brun, avec subictère conjonctival. Il existe une polypnée superficielle. L'haleine est très fétide, repoussante, d'odeur gangréneuse.

L'examen de la bouche met en évidence des lésions de stomatite généralisée, à prédominance péri-dentaire, de type nécrotique, sans sérosité, ni suppuration. Une ulcération profonde, de grandes dimensions, occupe la surface de l'amygdale droite, recouverte d'un enduit diphtéroïde. D'autres ulcérations, plus petites, sont disséminées sur le pharynx, l'une sur le pilier antérieur droit, une autre sur le bord droit de la luette, deux sur le pilier postérieur gauche.

L'exploration des territoires ganglionnaires ne permet de sentir, dans la région cervicale et aux aînes, que de petits ganglions durs, très mobiles, manifestement anciens.

La rate est percutable. Le foie est hypertrophié: très dur, de consistance cirrhotique, il dépasse le rebord costal de trois travers de doigt.

L'appareil respiratoire est normal, les bruits du cœur ne présentent aucune anomalie; la tension artérielle est de 9-6. Les pupilles sont égales, régulières et contractiles; on note l'abolition des réflexes rotuliens et achilléens; il n'y a aucun signe d'irritation pyramidale.

Les urines renferment 0 gr. 50 d'albumine par litre, des pigments et des sels biliaires; il n'y a pas de cylindres. L'azotémie est de 0,45.

L'hémogramme donne 3.633.000 G. R., 26.000 plaquettes, 1.800 G. B. dont 2 polynucléaires neutrophiles, 1 polynucléaire éosinophile, 6 moyens mononucléaires et 91 lymphocytes pour cent.

Il est pratiqué une transfusion médullaire (2 cc. de pulpe sternale). La moëlle est désertique et le myélogramme donne une formule presque superposable à celle du sang,

dans laquelle la présence de quelques éléments médullaires permet seule d'affirmer que le prélèvement a bien intéressé la moëlle sternale: on compte 0,25 hémocytoblaste, 7,25 leucoblastes, 0,50 polynucléaire neutrophile, 0,50 polynucléaire éosinophile, 31 lymphocytes jeunes, 60 lymphocytes adultes, 0,50 cellule endothélioïde; on note une mitose de la série lymphoïde; pas de mégacaryocytes.

A 22 h. 30, se produit une hémorragie pharyngée, avec rejet de sang par la bouche et le nez; nouvelle hémorragie à 3 heures du matin. Traitement: injections d'hémocoaguène, d'émétine (0 gr. 04), chlorure de calcium *per os*.

Le 30 décembre au matin, l'état est identique. Le temps de saignement est de 3 minutes et demie, le temps de coagulation de 25 minutes; le signe du lacet est négatif; on fait une injection intraveineuse de gluconate de calcium et une injection sous-cutanée de 10 milligrammes de vitamine K. A 16 heures, il est pratiqué une transfusion sanguine de 70 cc.

L'état s'aggrave manifestement; à 17 heures, dyspnée marquée, température à 41°; pouls à 140. L'aspect est celui d'un malade profondément intoxiqué. Un examen hématologique (18 heures) donne: 3.552.000 G. R., 40.000 plaquettes, 400 G. B. dont 5 moyens mononucléaires et 95 lymphocytes pour cent, sans polynucléaires ni formes anormales.

A 18 h. 30, nouvelle hémorragie par la bouche et le nez, plus abondante, d'origine pharyngée.

L'exitus se produit à 5 heures du matin.

Les renseignements étiologiques que nous avons pu obtenir sont les suivants: éthylisme avéré et ancien; depuis plusieurs années, abolition des réflexes tendineux des membres inférieurs et phénomènes douloureux dans les jambes. Ces troubles sont attribués par le patient à un accident d'aviation survenu en 1930 et qui aurait entraîné une fracture du rachis dont nous n'avons pas trouvé trace, l'examen radiographique que nous avons pu pratiquer le 30 décembre étant absolument négatif. Mais les douleurs ont amené le malade à user abondamment d'antinévralgiques divers:

depuis deux ou trois mois, il absorbait quotidiennement un tube ou deux (soit dix à vingt comprimés) d'un produit spécialisé contenant par comprimé 0 gr. 25 de phénacétine, 0 gr. 25 d'acide acétyl-salicylique, 0 gr. 01 de phosphate de codéine.

Ajoutons que les réactions sérologiques de la syphilis furent négatives.

Etiologie et Pathogénie des agranulocytoses médicamenteuses

A) ETIOLOGIE

Nous avons vu que l'agranulocytose cryptogénétique devenait de plus en plus rare. En fait, elle ne constitue plus, à l'heure actuelle qu'un groupe d'attente qui est peut-être destiné à disparaître. Schultz lui-même avait publié dans ses observations initiales un cas d'agranulocytose causé par le novarsénobenbol. De plus, la découverte de l'intoxication par divers corps chimiques, en particulier l'amidopyrine, transforme en agranulocytoses toxiques beaucoup d'agranulocytoses qui semblaient spontanées.

A l'heure actuelle, les agranulocytoses médicamenteuses sont les plus fréquentes parmi celles qui relèvent d'une étiologie toxique.

La liste des médicaments qui peuvent les déterminer est longue, mais il importe au praticien de la retenir : avant tout les arsénobenzènes, mais aussi les arsénicaux pentavalents (ce qui prouve bien que la toxicité n'est pas due au seul noyau benzénique), les sels d'or, le bismuth, l'amidopyrine, les barbituriques, le dinitrophénol et enfin, derniers venus, les sulfamides.

Il faut que le clinicien connaisse la possibilité de ces accidents au cours de traitements par ces produits,

accidents rares il est vrai, mais souvent graves et même mortels et imprévisibles, car le meilleur moyen de les réduire, consiste à n'utiliser ces thérapeutiques qu'à bon escient.

1° MÉDICAMENTS DÉTERMINANT DES AGRANULOCYTOSES

a) *Groupe de la pyrazolone:*

Les médicaments du groupe de la pyrazolone (anti-pyrine, gibalGINE, novalGINE, causalin et surtout pyramidon ou amidopyrine) sont responsables de nombreuses agranulocytoses. Ils ont probablement déterminé les premiers cas décrits par Schultz, bien que leur mention ne figure pas dans les observations, mais ce sont des substances d'emploi extrêmement courant et on ignorait à cette époque qu'il put y avoir relation de cause à effet.

De Vries, le premier, en 1933, attira l'attention sur les rapports éventuels de l'agranulocytose avec les médicaments contenant un groupement pyrazolone. En 1934, Madison et Squier soutinrent l'action nocive de l'amidopyrine et lui rapportèrent la majorité des cas d'agranulocytose qu'ils observèrent. Cette opinion fut ultérieurement admise par de nombreux auteurs (Zimberg et Katzenstein; Benjamin et Biedermann; Corelli en particulier), surtout dans les pays anglo-saxons où le pyramidon est très utilisé, soit sur ordonnance médicale, soit spontanément par les malades. Les observations de Videbech, Holten et Holsen, Nielsen et Transbol, Seeman, von Bonsdorff, etc., sont, de ce point de vue, des plus démonstratives.

A l'heure actuelle, les agranulocytoses imputées à l'usage du pyramidon sont fréquentes. Pour Kracke, elles représenteraient 80 % des agranulocytoses observées aux Etats-Unis.

Parmi les 121 cas imputables à des dérivés de la pyrazolone que nous avons pu relever, que la pyrazolone ait été administrée seule ou en association avec d'autres médicaments, il en est 12 dus à des associations:

Amital: 1 cas;

Citalgine et métabrine: 1 cas (Velasco Montès);

Allonal (acide allylisopropylbarbiturique et diméthylamino-antipyrine: 2 cas;

Cibalgine (amidopyrine et acide diallylbarbiturique): 3 cas;

Novalgine: 1 cas;

Saridon: 1 cas;

Prokliman: 1 cas (Plum);

Causalin (amidopyrine et hydroxyquinoléine): 2 cas (H. Jackson).

Ces agranulocytoses ont comme caractère particulier d'être plutôt des agranulocytoses pures, c'est-à-dire non accompagnées d'anémie ni d'hémorragies. La quantité d'amidopyrine ingérée est parfois très minime, aussi a-t-on invoqué pour expliquer la pathogénie de ces accidents, le rôle de la sensibilisation.

Benjamin et Biedermann rapportent, à ce sujet, un fait assez significatif: une femme de 48 ans, qui prenait un médicament personnel pour soigner une grippe a eu une agranulocytose qui s'est améliorée par la suite; puis, à diverses reprises, après absorption du même médicament, elle a présenté des épisodes fébriles accompagnés de leucopénie. Ces auteurs ont essayé avec

succès de reproduire le même syndrome chez cette malade avec 0 gr. 65 d'amidopyrine, ce qui a déterminé une agranulocytose après quarante-huit heures.

Madison et Squier, de leur côté, donnent de l'amidopyrine à deux malades qui avaient échappé aux accidents aigus et constatent une chute rapide et profonde du taux des granulocytes (dans l'un des cas, ils disparaissent même complètement).

Bien que la dose déclenchante puisse être très minime, il n'en reste pas moins que le sujet doit avoir été sensibilisé par des ingestions successives. Pour Madison et Squier, il s'agirait d'une réaction anaphylactoïde. Rappelons à cet effet que le pyramidon peut donner d'autres manifestations allergiques : urticaire, œdème de Quincke, crises d'asthme, etc...

Quant à leur symptomatologie, les agranulocytoses par amidopyrine se caractérisent par la fréquence de l'angine nécrotique, la rareté des exanthèmes. La mortalité s'élève à 64 %. Cette forme étiologique s'apparente intimement dans l'ensemble, pour Lereboullet, à l'agranulocytose primitive du type Schultz. Elle devrait d'ailleurs tendre à diminuer de fréquence étant donné qu'après avoir connu une très grande vogue, surtout aux États-Unis, l'amidopyrine commence à perdre de sa popularité. Et, au sujet des rapports de l'agranulocytose et du pyramidon, Lereboullet écrit encore : « Le pyramidon, malgré son action antalgique indiscutable, n'a aucune action curative ; les services qu'il peut rendre ne méritent donc pas qu'on expose le malade à une affection très grave contre laquelle aucune thérapeutique ne s'est montrée efficace jusqu'à présent ».

Avant de terminer ce paragraphe, insistons encore sur les associations diverses de l'amidopyrine avec d'autres médicaments, que nous retrouvons souvent à l'origine des agranulocytoses, en particulier associations avec les barbituriques dont nous reparlerons à propos de ces derniers.

b) *Arsénicaux*:

Aubertin et R. Lévy, en 1928, puis en 1930, ont montré la fréquence de l'agranulocytose au cours de la chimiothérapie antisyphilitique. Ils ont retrouvé dans la littérature des cas étiquetés agranulocytose pure qui, en réalité, avaient une origine arsénobenzolique évidente. En 1930, ils notaient 28 cas, presque tous dus au novarsénobenzol; depuis les observations se sont multipliées.

Notons pourtant que, malgré le grand nombre d'agranulocytose d'origine arsénicale, ce nombre est infime par rapport à la quantité infinie d'injections arsénicales pratiquées pour traitement antisyphilitique. L'agranulocytose reste un accident rare au cours de cette thérapeutique.

Les arsénicaux sont mis en cause dans de nombreuses publications: Delpiano, Béliard, Olmer, Touraine, Ciambelioti.

Dans la plupart des cas, le novarsénobenzol est en cause. Dans quelques cas, il s'agissait de:

Stovarsol (Caroli et Mallarmé, Benhamou, Témin et Lofrani);

Salvarsan (2 cas de Vélasco Montès; Matsui, Hayami, Akizama, Osugi et Nakao, Moore et Foley);

Tréparsol (Marquèzy);

Sulfarsénol (Touraine et Ribadeau-Dumas, Pinard et Debray, Dodd et Wilkinson);

Acétylarsan et bismuth (Aubertin, Blankstein et Lévy).

Les arsénicaux pentavalents (stovarsol, acétylarsan) sont donc capables, comme les arsénicaux trivalents (novarsénobenzol, sulfarsénol) de déterminer des agranulocytoses.

Les agranulocytoses consécutives à un traitement arsénical présentent quelques caractères particuliers :

1° Les accidents apparaissent après des doses variables, le plus souvent modérées et non pas excessives; dans le cas mortel de Dodd et Wilkinson, le malade n'avait reçu que quatre injections de sulfarsénol. Cas soute rapporte une agranulocytose après deux injections de novarsénobenzol;

2° L'apparition des accidents a lieu au bout d'un temps variable; il y a souvent un temps de latence de quelques jours entre la dernière injection et les premiers signes cliniques;

3° Il y a parfois des signes coexistants d'intoxication (érythrodermie);

4° Il peut s'agir d'agranulocytose pure, comme dans le cas de Jacquelin, Célice et Langlois, mais le plus souvent il s'y associe une anémie sans purpura (Mme Pouzin-Malègue, Mouquin et Fleury), ou une anémie avec syndrome hémorragique.

Que faut-il incriminer comme facteur étiologique: l'arsenic ou le noyau benzénique? Pour Aubertin, c'est l'arsenic (observation de Wheelihan: arsénite de po-

tasse); mais d'autre part Stratton a constaté chez un malade guéri d'une agranulocytose causée par le néosalvarsan qu'une reprise d'arsénicaux pentavalents n'a pas donné lieu à une agranulocytose. Rappelons même à ce sujet que Schultz conseillait de traiter l'agranulocytose par le novarsénobenzol.

D'autre part, le noyau benzénique se retrouve dans la plupart des toxiques susceptibles de donner une agranulocytose; il a une affinité spéciale pour le système granulocytaire, aussi semble-t-il probable qu'il soit en cause.

Remarquons, par ailleurs, la fréquence des agranulocytoses après traitement mixte arsenic et bismuth et nous en rapportons une observation démonstrative (observation III).

Pour Sabrazès et Saric, la syphilis semble créer une certaine méiopragie médullaire, surtout chez les prédisposés et l'agranulocytose serait due, non au traitement spécifique, mais à la syphilis elle-même. Pour Aubertin et Lévy, cependant, la syphilis ne joue aucun rôle; l'arsenic donne des agranulocytoses chez des sujets non syphilitiques.

c) *Sulfamides*:

L'utilisation des sulfamides en pratique courante a multiplié les observations d'agranulocytose qui en sont devenues un accident classique. Il semble qu'il faille surtout incriminer la paraaminophénylsulfamide ou 1162 F et son dérivé pyridiné, le 693 MB.

Nous avons retrouvé:

9 observations étrangères pour la sulphanilamide (1162 F américain) publiées par Alpert et For-

bes, Mc Guire et Mc Guire, Jennings et Southwell-Sanders, Kirketerp, Plumer, Schwartz, Gardern et Kolitsky, Young, et 1 cas français, Touraine, Durel et Baudoin;

13 observations pour le dagénan dont celles de Pringle, Duckeray et Mitchell; 2 cas de Dolgopol et Hobart, Hillemand et Audoly, Coxon et Forbes, Tzanck, Arnous et Paillas; il faut y joindre les 2 cas observés par le professeur Janbon et ses collaborateurs, et dont nous faisons l'exposé dans notre travail (obs. I et II);

1 cas par association de 1162 F et 693 MB (Spain);

1 cas par association de 693 MB et sulfathiazol;

1 cas par proseptazine (Model);

6 cas par prontosil (Borst, Brown, Gompertz, Groen et de Vries, Keworthy, Armytage et Baker, Myhre).

Comme le font remarquer Hillemand et Audoly l'activité thérapeutique du 1162 F et du 693 MB étant indiscutablement supérieures à celle des autres sulfamides, leur usage est, de ce fait, beaucoup plus répandu, ce qui explique la plus grande fréquence d'agranulocytose causée par ces corps. Il est impossible toutefois de faire aucune statistique valable, car on ne peut évaluer le nombre de cas dans lesquels une telle médication a été employée.

Ces accidents agranulocytaires présentent-ils quelques particularités?

1° La dose de sulfamide est élevée dans toutes les observations (40 à 70 grammes, 50 grammes en moyenne); dans de rares observations (Alpert et Forbes, Spain, Tzanck, Arnous et Paillas, Hillemand et Audo-

ly), la dose était inférieure à 30 grammes; la dose est donc forte; elle est surtout administrée pendant un temps prolongé (15 à 30 jours); sur 23 observations où la durée du traitement était mentionnée, 18 fois les manifestations sanguines ont apparu après plus de quinze jours de traitement;

2° Il existe de fréquents symptômes prémonitoires: fléchissement de l'état général, avec asthénie profonde, céphalées, malaise;

3° Il s'agit d'agranulocytoses pures ou associées à une anémie ou à un syndrome hémorragique;

4° Nous verrons en étudiant la pathogénie de l'agranulocytose que les cas dus aux sulfamides ont pour origine une myélotoxicose, le médicament se fixant électivement sur le tissu myéloïde ainsi qu'il ressort des travaux du professeur Janbon.

d) *Autres médicaments:*

Benzène. — L'action déprimante du benzène sur l'appareil hématopoiétique fut démontrée en 1910 par Selling. On trouve l'application de cette propriété dans l'emploi du benzène par Koranyi de Budapest pour les leucémies aiguës (en 1912). En 1916, Selling établit que le benzol est une puissante leucotoxine. La même année, les Rolleston ont provoqué une angine agranulocytaire chez un enfant leucémique en le traitant par le benzol. En 1931, Kracke et Parker ont vu que les produits à noyau benzénique attaché à une fonction amine peuvent déterminer une leucopénie.

Kracke appelle le noyau « benzamine »; ce noyau entre dans la constitution du pyramidon, du dinitro-

phénol, de la phénacétine, de l'acide orthoxybenzoïque et des sels d'or. « Kracke le premier aurait émis l'idée que si l'agranulocytose s'est haussée soudain au premier plan de l'actualité médicale, c'était probablement dû à l'usage largement répandu des drogues contenant le noyau du benzène. » (Dameshek et Gargill).

Le benzène agit lui aussi comme un toxique. Il donne de préférence une anémie aplastique, ce qui fait que lorsqu'il y a une agranulocytose, elle n'est jamais isolée mais associée à une anémie aplastique.

Sels d'or. — Les premiers travaux consacrés à l'agranulocytose postchrysothérapique ont été publiés par Jacob et Douady, Ameuille et Braillon. Puis, de nouvelles observations ont été recueillies. Citons celles de Flandin, Escalier, Joly, Carlotti et Macé de Lepinay, Sassier, Chabaud, Ginsbourg et Langlet, Chalier, Planchu et Badinand, Jullien, Margarot, P. Rimbaud et Bétoulières, Ameuille, Kudelski et Joseph, la thèse de Braillon, les observations de Rouslacroix et Zumbroso, Chabaud, Ginsbourg et Briand, Hedfelt, Nyfeldt.

Le sel en cause est le plus souvent l'aurothiosulfate de sodium (ou hyposulfite d'or et de sodium) spécialisé sous le nom de Crisalbine française, de Sanocrysine américaine ou suédoise. C'est d'ailleurs le sel d'or le plus souvent employé.

L'allochrysine (aurothioglycérinesulfonate de sodium) a été incriminé une fois. Le solganal B (aurothioglucose) en solution huileuse, une fois également.

L'agranulocytose survient d'ordinaire brusquement, sans prodromes cliniques ou hématologiques permettant de la prévoir. L'angine fait souvent défaut, l'ictère également. La fièvre est souvent le signe le plus important.

L'âge et le sexe sont indifférents. Les doses en cause varient beaucoup; elles peuvent être très minimales (trois injections de 0 gr. 10; deux injections de 0 gr. 04).

Quant au tableau hématologique, il est tantôt celui d'une agranulocytose pure, tantôt celui d'une aleucie hémorragique; on voit aussi des formes intermédiaires.

Dinitrophénol. — Le dinitrophénol, employé dans la cure de l'obésité, a joui d'une très grande vogue. Il a été utilisé en premier lieu en Amérique; son emploi était immodéré (doses trop élevées et traitement trop prolongé), ce qui a donné lieu à différents cas d'agranulocytose dont le premier fut signalé par Hoffmann, Butt et Hickey; puis Davidson et Shapiro, Bohn en rapportèrent. En France, où l'utilisation du dinitrophénol était plus modérée, les cas ont été rares. Sirot en rapporte un cas.

Lorsqu'elle est conduite à des doses prudentes, cette cure d'obésité est généralement bien tolérée. Dans notre observation IV, la malade faisait usage de dinitrophénol; mais sa dernière cure avait pris fin un mois avant l'apparition de l'angine, aussi est-il difficile de retenir l'action directe de ce médicament. « En l'occurrence, il est légitime de penser à une infection indéterminée (peut-être colibacillaire) avec angine œdémateuse, et déclenchement de l'agranulocytose par le pyrimidon chez une malade sensibilisée antérieurement au dinitrophénol. » (Janbon). C'est ce qu'on appelle un phénomène de chimiosensibilisation indirecte. Le sulfamidothiazol n'aurait eu qu'une action nocive adjuvante.

Bismuth. — Les sels de bismuth employés dans le traitement antisypilitique peuvent, comme les arséno-

benzènes, être la cause d'agranulocytoses, mais beaucoup plus rarement que ceux-ci. Nous verrons d'ailleurs un peu plus loin que le plus souvent le bismuth en cause était associé aux arsénicaux. Parfois, cependant, le bismuth était employé seul (Aubertin, Blankstein et Lehmann; Mouquin et Fleury ont vu apparaître une agranulocytose huit jours après la dernière injection de bivatol; Massias et Phan Huy Quat ont retrouvé également le bivatol dans l'étiologie; Sézary et Boucher ont décrit un cas d'agranulocytose après emploi de suppositoires à l'iodorésorcinate de bismuth).

Rapprochons de ces agranulocytoses par un métal lourd le cas de Canuyt, Wild et Israël causé par du mercure non associé (dix injections de cyanure à 0 gr. 01).

L'antimoine a également donné quelques agranulocytoses au cours d'un traitement stibié du kala-azar.

Phénacétine. — Nous en rapportons un cas dans notre observation V. « La phénacétine, comme les anilides, est considérée comme capable, aux doses fortes, d'entraîner des accidents sanguins, mais c'est d'ordinaire la méthémoglobinémie avec cyanose qui est observée; jamais encore l'agranulocytose n'avait été signalée. » (Janbon). Le terrain semble avoir joué un rôle important: le malade était éthylique.

Barbituriques. — Nous n'avons pas trouvé d'observation où l'agranulocytose soit due à l'usage exclusif des barbituriques. Mais, par contre, que de cas où ceux-ci étaient associés à l'amidopyrine. Pourtant, il nous faut signaler l'intéressante communication de Hansen: A la Station radiologique d'Odensee, on a administré

largement à des cancéreux amidopyrine et acide diallyl-barbiturique associés, à doses fortes, comme calmant, souvent pendant de longues périodes, sans qu'on ait observé l'agranulocytose.

Citons enfin la *quinine*, le *cinchophène*, l'*argent* et même la *folliculine* sous forme de benzoate d'oestradiol, tel le cas que Chevallier et Umdenstock ont rapporté en octobre 1942 à la Société française d'Hématologie, comme facteurs d'agranulocytose.

2° RÔLE DES ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES

En passant ainsi rapidement en revue ces différents médicaments, nous avons vu que ceux-ci étaient souvent réunis en associations médicamenteuses. Et ce fait mérite certainement d'être retenu, ne serait-ce qu'en raison de la si fréquente association arsenic et bismuth dans le traitement antisypilitique; nous ne pouvons énumérer ici tous les cas publiés que nous avons pu rattacher à cette étiologie. Rappelons seulement que telle était l'origine de notre observation III dans laquelle « l'administration de sulfamides peut être considérée non comme l'agent direct de l'agranulocytose, mais comme un facteur de sensibilisation au novarsénobenzol ». (Janbon).

Weil, Lebourg et Fréchin ont décrit une agranulocytose après absorption d'un vin dépuratif contenant en particulier mercure et arsenic.

Quant à l'association pyramidon-barbituriques, elle a donné lieu à de nombreuses agranulocytoses.

Notons enfin l'association dinitrophénol, pyramidon, sulfamides, que nous trouvons dans notre observation IV.

3° EXPÉRIMENTATION

Selling, Faure, Beaulieu, puis Flandin et Roberti ont pu reproduire chez l'animal, par administration de benzol, une leucopénie avec atteinte surtout marquée des polynucléaires; mais les troubles sanguins ne sont jamais considérables et durent peu.

Hoffmann, Butt et Hickey, Madison et Squier ont obtenu l'agranulocytose chez le lapin soumis à l'amidopyrine seule ou associée aux barbituriques.

Merklen et Israël ont pu réaliser chez le lapin une véritable aleucie benzo-staphylococcique; mais il est difficile dans ce cas de faire le départ entre ce qui revient au microbe et ce qui est du au poison.

Mais l'expérimentation chez l'animal n'a pas toujours répondu de cette manière, et certains auteurs ont eu des résultats négatifs, tels Holten, Nielsen et Transbøl, Hansen, Rudberg, qui a recherché chez le lapin l'action de l'amidopyrine après une première injection de benzol, puis a effectué les mêmes travaux sur le cobaye.

L'arsenic et les sulfamides n'ont pas encore donné lieu à des expérimentations chez l'animal.

Le champ des expériences s'est étendu à l'homme, et c'est ainsi que Anderson, Madison et Squier, Sturgis et Isaacs ont pu déclencher leucopénie et granulopénie par de petites doses d'amidopyrine administrées à des sujets guéris d'agranulocytose. Il a suffi à Backman de faire ingérer 0 gr. 30 d'amidopyrine à une femme

qui avait eu une agranulocytose très prononcée, pour provoquer une récurrence violente. Kloster, Hansen et Holten, Plum, Benjamin et Biedermann rapportent des faits analogues. Rappelons le cas très intéressant de von Baeyer, dans lequel des prises espacées et répétées d'amidopyrine ont déterminé chaque fois des poussées agranulocytaires. Arvad, enfin, rapporte le cas d'une agranulocytose typique par amidopyrine; deux ans après, à l'occasion d'injections de sanocrysine, nouvelle agranulocytose.

Pourtant, dans l'expérimentation humaine également, il y a des faits discordants; c'est ainsi que certains malades guéris d'agranulocytose n'ont pas eu de rechutes ultérieures, bien que la même cause ou d'autres causes d'agranulocytose soient entrées secondairement en jeu (deux cas de Tillich).

En résumé, l'expérimentation ne nous apporte aucun résultat concluant; elle ne fait que souligner les rapports certains qui unissent l'agranulocytose et les toxiques. Elle nous donne pourtant un élément précieux dont nous reparlerons à propos de la pathogénie, à savoir le rôle certain du terrain, les mêmes causes n'exerçant leurs effets nocifs que chez certains sujets, ce qui permet de croire à l'intervention d'une anomalie individuelle dans le comportement de la moëlle osseuse.

B) PATHOGENIE

1° RÔLE DU TERRAIN

L'agranulocytose peut-elle être expliquée dans toutes ses formes par un état constitutionnel, une méiopragie du système granulocytaire?

De nombreux faits vont à l'appui de cette hypothèse : les agents, tant infectieux que toxiques, ne donnent d'agranulocytose que chez certains sujets, ce qui porte à croire à l'existence d'un comportement différent de la moëlle osseuse suivant les individus. Certaines observations relatent des poussées successives d'agranulocytose séparées par des phases de guérison hématologique et clinique apparente : soit après reprise du même médicament (amidopyrine, Madison et Squier); soit après la prise de deux médicaments différents comme dans l'observation d'Arvad, rapportant le cas d'un homme de 28 ans qui prend de l'amidopyrine pendant quelque temps, ce qui aboutit à l'apparition d'une agranulocytose qui guérit en quelques semaines; une nouvelle ingestion d'amidopyrine donne une faible récédive; deux ans après, à la suite de cinq injections de sanocrysine pour tuberculose pulmonaire, et dix jours après la dernière injection, récédive intense avec absence totale de granulocytes dans le sang; guérison spontanée en quelques mois. Ces rechutes sont en faveur de l'hypothèse d'un terrain prédisposé. Il existe pourtant des cas où ces rechutes post-médicamenteuses ne se voient pas (cas de Tillich). Faut-il en conclure, comme le suppose Lück dans sa thèse, que chez certains sujets, l'état de moindre résistance de la moëlle ne serait que transitoire?

Pour Aubertin, la moëlle osseuse aurait, à l'état normal, la possibilité, non seulement de maintenir le taux des leucocytes à sa valeur normale, mais également de réagir par un surcroît d'activité en cas d'attaque par des agents toxiques ou infectieux, en mettant en jeu ce que Jedlika appelle l'énergie plastique de réserve. Chez

les sujets prédisposés à l'agranulocytose, il y aurait « absence constitutionnelle de cette énergie potentielle de réserve ».

Comment interpréter cette méiopragie?

Pour Friedmann, Zikowski, il y aurait déficience de certains organes, rate, glandes endocrines, foie, qui seraient chargés d'exciter la fonction leucopoiétique.

Peut-être s'agit-il d'un facteur carentiel? C'est ce que supposent Justin Besançon et Laroche dans *Le Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques* de janvier 1943. En effet, Day, Langston et Shunkers ont fait, en 1935, des expériences sur quatre lots de singes soumis à un régime carencé en facteurs du groupe B:

Les singes du premier lot sont morts au bout de cent jours environ, après avoir présenté anémie et agranulocytose, signes infectieux et ulcérations nécrotiques des gencives;

Ceux du deuxième lot, traités par de la levure de bière, ont guéri;

L'administration de vitamines pures B1, B2 et PP au troisième lot n'a pas arrêté l'évolution fatale;

Le quatrième lot, enfin, a reçu du sulfate de cuivre; la mort est apparue sans anémie, mais par agranulocytose.

Ils ont interprété ces faits comme une carence en un facteur, le facteur M appartenant aux vitamines du groupe B.

On peut rapprocher de ces expériences, celles de Gyorgyi, Goldblatt et Miller sur des rats carencés en vitamine B6 (adermine); ils ont constaté une acrodynie avec, dans certains cas, existence d'un syndrome sensiblement analogue à l'aleucie hémorragique de Frank:

syndrome hémorragique, thrombopénie, anémie aiguë, leucopénie et agranulocytose. L'administration de vitamine B6 guérit l'acrodynie mais non le syndrome sanguin qui, lui, ne cède qu'à la levure de bière ou à l'extrait de foie.

2^e MODE D'ACTION DU MÉDICAMENT SUR LE TISSU MYÉLOÏDE

a) Pour certains auteurs, l'agranulocytose serait due à une *myélotoxicose*; le médicament, en effet, peut être considéré comme un toxique électif pour les cellules jeunes de la série myéloïde, les myélocytes, si l'agranulocytose est pure, les érythroblastes s'il s'agit d'agranulocytose avec anémie, et les mégacaryocytes s'il y a en plus thrombopénie. Cette explication est valable surtout pour des produits tels que les arsénicaux, le benzol, les sulfamides, dont il faut une quantité notable pour déclencher l'agranulocytose. Elle se trouve confirmée par les constatations suivantes :

— Une aplasie médullaire à l'examen de la moëlle osseuse après ponction sternale;

— La fixation de la sulfamide sur le tissu myéloïde, ainsi que l'ont montré le professeur Janbon et ses collaborateurs en faisant des dosages dans la moëlle osseuse; son déblocage par le rose bengale serait une des conditions de la guérison. Ces faits ont reçu récemment une confirmation à propos du novarsénobenzol par les recherches de Vanhaecke, Breton et Guidoux qui ont mis aussi en évidence un blocage et un déblocage du novarsénobenzol;

— La reproduction expérimentale facile par le benzol.

Mais si cette théorie est satisfaisante pour les produits cités plus haut, il n'en est pas de même pour certains autres, et, en particulier, pour l'amidopyrine. C'est ainsi que Rohr distinguait, en 1936, deux types d'agranulocytoses : les agranulocytoses toxiques que nous venons d'exposer et les agranulocytoses allergiques.

La première idée est que le médicament agit comme un toxique ayant un tropisme électif pour le tissu myéloïde ; mais certains faits plaident contre cette hypothèse, en particulier la variabilité des doses déclenchantes. On a été amené ainsi à envisager un phénomène de sensibilisation analogue à l'anaphylaxie, ce que Madison et Squier nomment une réaction anaphylactoïde.

b) Réaction allergique ou anaphylactoïde. Ce mécanisme jouerait surtout pour l'amidopyrine. Nous avons déjà vu, en étudiant l'étiologie, la part que Madison et Squier font jouer à l'anaphylaxie pour expliquer les agranulocytoses par amidopyrine. Celles-ci, en effet, peuvent être déclenchées par une dose très minime, à condition que le sujet ait été sensibilisé antérieurement par des ingestions successives. D'autre part, l'amidopyrine donne lieu, dans certains cas à l'apparition d'autres faits de nature nettement allergique : urticaire, crises d'asthme, érythèmes, etc...

Peut-être s'agit-il alors d'une *intolérance* ? C'est l'opinion que Sirot soutient dans sa thèse. On parle d'intolérance et non pas d'intoxication, puisque les doses thérapeutiques en cause sont bien en-deçà des doses toxiques, et que, d'autre part, les accidents auxquels elles

donnent lieu sont polymorphes et très éloignés des syndromes bien définis d'intoxication.

Nous revenons par là à la notion de terrain, qui serait ici encore la cause la plus importante dans la pathogénie de l'agranulocytose. Les corps chimiothérapiques seraient alors à mettre dans le groupe des réactogènes de Tzanck au même titre que les pollens, poussières, etc.....

Cette théorie pourrait expliquer les agranulocytoses liées à des associations médicamenteuses, dans lesquelles la prise d'un premier médicament pourrait sensibiliser l'organisme à l'effet d'un autre corps administré par la suite. C'est cette « chimiosensibilisation indirecte » (Janbon) que nous invoquons pour expliquer la pathogénie de nos observations III et IV.

3^e RÔLE DES FACTEURS MICROBIENS

Dans toutes les théories précédentes, on retrouve un même postulat: l'infection est secondaire à l'agranulocytose. Inversement, ne peut-on envisager que ce soit l'infection qui provoque l'agranulocytose? Il s'agirait alors d'un phénomène de *biotropisme*, le médicament réveillant un microbisme latent, selon la conception de Milian.

Sur le mode d'action du microbe, Wallbach conçoit le mécanisme suivant: le début de toute infection est marqué par une phase de leucopénie avec neutropénie qui peut se prolonger plus ou moins longtemps selon le terrain, car l'intensité de la phase leucopénique dépend de la virulence du bacille. Si cette phase neutropénique se prolonge, il apparaît une agranulocytose.

D'autre part, en plus de l'action microbienne primitive invoquée par Wallbach, certains auteurs ont pensé à une infection secondaire qui ne provoquerait pas l'agranulocytose, mais renforcerait ses manifestations. C'est ainsi qu'Aubertin écrit : « Il est vraisemblable de penser que l'infection secondairement développée complète le tableau clinique en extériorisant une agranulocytose latente pour accentuer encore la déficience granulocytaire ».

4° CONDITIONS FAVORISANTES

Nous ne pouvons terminer ce chapitre d'étiologie et pathogénie sans dire un mot des conditions favorisantes générales de l'agranulocytose :

— Le sexe féminin est nettement prédisposé, si bien qu'en relevant les 137 cas de Aubertin et R. Lévy, de Hueber et Lichtenstein on note 78 % de cas féminins ;

— La plupart des cas concernent des sujets entre 35 et 60 ans. Néanmoins, l'agranulocytose a été rencontrée dans l'enfance (Rupelius, Iberbein) et même dans le premier âge (trois mois dans une observation de Christof). Chez l'enfant, les formes pures sont rares, il s'agit presque toujours de formes associées ;

— Les antécédents morbides, tant personnels qu'héritaires et familiaux, n'offrent le plus souvent aucune particularité. (Nous relevons un éthylisme avéré dans notre observation V ; cette particularité n'a encore été mentionnée dans aucune des agranulocytoses étudiées jusqu'à présent).

Tout au plus peut-on noter assez souvent une tendance aux angines à répétition et aux infections dentaires chez certains malades.

Etude Clinique

Nous avons décrit au chapitre précédent les particularités cliniques de l'agranulocytose suivant le médicament qui l'a provoquée. Nous n'y reviendrons pas ici, où notre but est de donner un aperçu d'ensemble sur la symptomatologie de l'agranulocytose, nous réservant de décrire les signes hématologiques dans un chapitre spécial, étant donné leur importance.

A) DEBUT

La maladie survient brutalement, en règle générale, ressemblant par sa soudaineté à l'invasion de certaines maladies infectieuses: frisson unique, ou en séries, fièvre d'emblée à 39°-40°, malaise intense, mal de gorge et dépression.

Parfois les symptômes mettent deux ou trois jours à s'installer: plus rarement, il peut y avoir des prodromes pendant une à deux semaines, se révélant par une asthénie profonde, des céphalées et des courbatures.

B) SYMPTOMATOLOGIE A LA PERIODE D'ETAT

Le tableau clinique est caractérisé à cette période par un syndrome toxi-infectieux d'une part, et des lésions ulcéro-nécrotiques d'autre part.

1° *Syndrome toxi-infectieux :*

L'état général du malade est très atteint. La fièvre est constante mais variable dans son apparition (elle peut même n'apparaître qu'à la phase ultime de la maladie) et dans son évolution (tantôt en plateau, tantôt irrégulière, ou encore rémittente et même parfois ondulante). Elle s'accompagne de malaise intense, de frissons et de symptômes d'asthénie cardio-vasculaire : pouls petit, rapide et dépressible. Les courbatures, la céphalée, les douleurs osseuses sont fréquentes.

Il y a soit excitation nerveuse, soit, et c'est le cas habituel, dépression avec torpeur, obnubilation, tупhos.

Les troubles digestifs se manifestent sous forme de vomissements et surtout de diarrhée.

2° *Lésions ulcéro-nécrotiques :*

Les phénomènes ulcéro-nécrotiques sont très marqués et évidents dans la plupart des cas, mais ils ne sont pas absolument constants. Ils prédominent en général dans la cavité bucco-pharyngée. Par ordre de fréquence décroissante, on les retrouve sur l'amygdale, très souvent atteinte, mais parfois indemne, le pharynx, la langue, le larynx, les gencives, le voile et la luette, la muqueuse jugale, les lèvres.

Ils peuvent exister dès le début de la maladie, ou même en précéder les signes généraux et constituer alors le premier symptôme, ou, au contraire, ne survenir que secondairement à ceux-ci et longtemps après eux.

Ces lésions affectent des aspects divers, qui représentent les étapes successives d'un même processus : éry-

thème, tuméfaction, puis enduit, tantôt blanchâtre et pultacé, tantôt visqueux, verdâtre ou taché de sang, tantôt fibrineux et pseudo-membraneux, revêtant un aspect diphtéroïde.

Ce stade est rapidement dépassé pour arriver à la phase ulcéro-nécrotique : ulcérations à fond sanieux, sphacélique, plus ou moins profondes, lenticulaires ou nummulaires. Ces lésions peuvent devenir franchement nécrotiques, s'étendre surtout en profondeur, et créer de grosses pertes de substance. Ces différentes étapes peuvent se rencontrer simultanément sur une même muqueuse, en laissant des intervalles indemnes.

À la périphérie des lésions ulcéro-nécrotiques, on ne trouve le plus souvent aucune réaction inflammatoire, mais les tissus sous-jacents sont parfois le siège d'une infiltration, ce qui, sur le plancher de la bouche, crée un aspect analogue à celui d'une angine de Ludwig.

Les amygdales sont le plus souvent intéressées dès le début de la maladie.

Une gingivite peut se voir, surtout au niveau des incisives inférieures ; les dents se déchaussent, la muqueuse, décollée, éversée, est entourée à son bord supérieur d'un enduit nécrotique.

Sur la langue, les lésions prédominent à la base ; elles consistent en un enduit sec et noirâtre, avec zones nécrotiques.

Sur le larynx, les lésions atteignent de préférence les replis aryépiglottiques, les cordes vocales et surtout l'épiglotte.

Les altérations bucco-pharyngées entraînent divers troubles fonctionnels :

- douleur locale, avec dysphagie et parfois trismus;
- haleine fétide et hypersialorrhée mousseuse;
- petites suffusions sanguines locales.

Dans aucun cas, ce processus n'aboutit à la suppuration. Il n'y a jamais que de petites adénopathies satellites, peu importantes, mais parfois douloureuses, angulo-maxillaires et cervicales.

Les ulcérations de l'arrière-gorge sont rapidement envahissantes et peuvent aboutir à des perforations, comme Schultz en a rapporté un exemple au voile du palais.

Il arrive que le processus ulcéreux se retrouve sur la muqueuse génitale, à la vulve avec tuméfaction des grandes lèvres.

La *conjonctivite nécrotique* dont il est fait mention dans notre observation III est un fait très rare; il n'y a guère que Schultz et Jacobowitz, Reye, qui l'aient mentionnée jusqu'à présent. Rappelons les caractères de cette conjonctivite: « Sur un fond rouge, avec réseau vasculaire très prononcé, se distinguent de petites ulcérations très nombreuses, le tout réalisant un aspect dépoli généralisé des conjonctives, particulièrement impressionnant ».

L'étude anatomo-pathologique révèle, de plus, d'autres localisations de l'ulcéro-nécrose, en particulier sur le tube digestif où elles sont très fréquentes tout le long du tractus, sur l'arbre respiratoire et la muqueuse du vagin.

Les aires ganglionnaires restent indemnes, à l'exception des rares adénopathies satellites des lésions bucco-pharyngées.

3° *Autres manifestations:*

Les *téguments* sont parfois modifiés, eux aussi. On peut constater des œdèmes localisés, des érythèmes diffus ou en plaques, des placards érysipélatoïdes, des éruptions vésiculo-bulleuses, des nodules hypodermiques; une fois même, on a constaté une gangrène gazeuse des membres (Warr, Talley et Griffith); Reye, Dalous et Fabre ont décrit des escarres. Mentionnons le symptôme cutané particulier que le professeur Janbon et ses collaborateurs ont décrit dans l'observation III: « Le réseau veineux superficiel des membres, surtout au niveau des gros troncs, est marqué par une teinte lie-de-vin foncée, ne disparaissant qu'en partie par une compression digitale appuyée et prolongée, et tranchant nettement sur le reste du tégument de coloration subictérique et pâle ».

L'*ictère*, en effet, ou du moins le subictère, est assez fréquent; pourtant il faut souvent défaut, à l'encontre de l'opinion de Schultz qui en avait fait l'un des signes caractéristiques de l'agranulocytose.

Le foie peut être légèrement augmenté de volume. La splénomégalie est rare. Les urines sont peu abondantes, foncées et contiennent souvent des traces légères d'albumine.

C) EVOLUTION

L'évolution est, en général, rapide, et dans la plupart des cas (75-90 %), mortelle si l'on n'institue pas un traitement précoce.

Les lésions ulcéro-nécrotiques progressent rapidement, non seulement en profondeur, où elles occasion-

nent parfois d'importantes pertes de substance et même des perforations, mais encore vers les tissus voisins; la muqueuse est entièrement envahie.

Des infections secondaires viennent encore surcharger le tableau; ce sont, dans certains cas, des septicémies, dans d'autres cas des gangrènes gazeuses, parfois enfin des broncho-pneumonies ou même des gangrènes pulmonaires. Les germes en cause sont nombreux et varient d'un cas à l'autre.

Il résulte de ces faits que les signes fonctionnels s'aggravent et, pendant que l'asthénie cardio-vasculaire ne cesse d'empirer, l'état général s'altère de plus en plus et la mort survient dans une adynamie profonde.

Il faut enfin mentionner que l'évolution est parfois compliquée d'un syndrome anémique à marque rapide ou d'un syndrome hémorragique, qui ne font qu'accroître les effets de l'agranulocytose.

La guérison reste cependant possible; les lésions ulcéro-nécrotiques, le syndrome toxi-infectieux et les autres manifestations regressant plus ou moins rapidement. Cette guérison, tant clinique qu'hématologique peut se faire en quinze à trente jours et même dans certains cas être encore plus précoce, surtout grâce aux nouveaux traitements mis actuellement en œuvre.

Mais les récidives sont possibles; elles se font dans un laps de temps variant de quelques mois à un ou deux ans; elles ont ce caractère particulier d'être généralement plus graves que la première atteinte.

En ce qui concerne les formes évolutives, on distingue :

- les formes suraiguës où la mort survient en quelques jours (trois jours dans un cas d'Aubertin et R. Lévy);
 - les formes aiguës où la mort survient en moins de quinze jours, avec tymphos;
 - les formes subaiguës, curables ou mortelles, qui durent quatre-six semaines;
 - les formes lentes, rémittentes, se manifestant par poussées atténuées plus ou moins espacées, durant des années (Ruthledge, Hansen, Preiss et Thayer).
-

Etude hématologique

La caractéristique essentielle de l'agranulocytose réside en une leucopénie importante liée à la granulopénie. L'examen du sang est donc primordial pour établir le diagnostic. Il est bon d'y joindre l'examen de la moëlle osseuse, car l'agranulocytose est à la fois sanguine et médullaire, et cet examen peut révéler des éléments importants, non seulement pour le diagnostic, mais aussi pour le pronostic. L'étude hématologique permet, en outre, de bien séparer les agranulocytoses des diverses hémopathies agranulocytaires, les leucoses en particulier.

A) LE SANG

On peut rencontrer différentes modifications dans la composition cellulaire du sang. Certaines sont courantes et typiques, d'autres sont plus rares. Nous allons les passer successivement en revue.

1° L'HÉMOGRAMME TYPE DES AGRANULOCYTOSES

Le nombre des *globules rouges* est normal ou légèrement modifié, ne s'abaissant guère au-dessous de 3 millions 500.000; il n'y a jamais d'érythroblastose.

Le nombre des *plaquettes* est normal; il n'y a plaquettopénie que si à l'agranulocytose s'ajoute un syndrome hémorragique.

La *leucopénie* est constante, souvent considérable; elle peut même atteindre dans certains cas 100 éléments par mmc.

Mais c'est l'étude de la formule leucocytaire qui donne la notion fondamentale du diagnostic, à savoir la *neutropénie*. Il y a disparition complète ou à peu près complète des polynucléaires neutrophiles (1-2 %). C'est là le critère de la maladie, ce qui lui a donné son nom.

Il existe une lymphomonocytose relative, mais les taux absolus des lymphocytes et monocytes sont normaux.

2° LES CARACTÈRES HÉMATOLOGIQUES ANORMAUX

Il existe dans certains cas des anomalies de la formule leucocytaire qui font souvent errer le diagnostic et qui commandent un examen médullaire.

a) *Monocytose*:

Il s'agit là d'une monocytose non plus relative, mais absolue, par augmentation du nombre total des monocytes par mmc.

On la retrouve dans les cas de Gougerot, Barthélémy et Uhry, Aubertin, Blankstein et Lehmann, Simon, Velasco Montès, Julliard, et dans l'observation III ci-dessus, publiée par le professeur Janbon.

Rappelons brièvement quelques caractères du monocyte: c'est un mononucléaire à gros noyau souvent lobé, dont la structure chromatique « en praline » est caractéristique; le cytoplasme gris, abondant, est parsemé

d'une fine poussière de granulations azurophiles. Les réactions des peroxydases sont positives à leur niveau. Cette notion est d'un intérêt pratique notable puisqu'elle permet le diagnostic des monocytes (Suzuki, 1938; Cazal, 1943).

Ces cellules ont pour origine les éléments réticulo-histiocytaires de la moëlle osseuse, de la rate et du foie. La monocytose s'associe toujours à une hyperplasie de ces éléments réticulo-histiocytaires. Ce fait a pu être mis en évidence dans l'observation III où ces éléments représentaient 24 % des cellules nucléées de la moëlle osseuse.

Pourrait-on attribuer à la monocytose une signification pour la suite de l'évolution? Les avis sont partagés à ce sujet et si, pour Rohr et Velasco Montès, elle est de bon augure, pour Julliard et d'après notre observation III, elle assombrit le pronostic.

Ajoutons enfin que cette monocytose peut induire en erreur et qu'on peut confondre ces formes avec d'autres affections s'accompagnant de monocytose, en particulier l'angine à monocytes.

b) *Plasmocytose*:

A l'état normal, le sang ne contient pas de plasmocytes. Leur apparition est donc anormale. Ils se présentent sous la forme de gros éléments dont le noyau renferme une chromatine répartie en blocs denses, et dont le cytoplasme est abondant et fortement basophile. La zone de cytoplasme qui avoisine directement le noyau est claire, ce qui donne à la cellule un aspect général en « coquille d'huître ».

L'origine de ces cellules est probablement multiple; il semble que les plasmocytes dérivent selon les cas des lymphocytes, des monocytes ou des myéloblastes.

Il y a eu plasmocytose nette dans l'observation III, à la fois sanguine et médullaire. En raison de la monocytose associée dans ce cas, il semble s'agir ici de plasmocytose d'origine monocyttaire.

L'existence de ces plasmocytes dans le sang n'infère en rien le diagnostic d'agranulocytose, car c'est un signe banal que l'on retrouve dans bon nombre d'hémo-pathies diverses.

c) Apparition dans le sang de cellules jeunes et réactions leucémoïdes:

De nombreux auteurs ont signalé, dans des cas étiquetés agranulocytose, l'apparition d'éléments immatures (myélocytes, myéloblastes, lymphoblastes), parfois en quantité telle que la leucopénie se transformait en leucocytose. Il y avait alors « réaction leucémoïde ».

Mais ces constatations ayant été faites à une époque où la ponction sternale n'était pas entrée dans la pratique, il y avait possibilité de confusion avec des leucoses subleucémiques ou ableucémiques. Certains de ces cas, cependant, ne peuvent avoir été des leucoses, vu leur évolution favorable. Aussi peut-on distinguer deux groupes de faits:

— *Agranulocytose avec réaction régénérative.* Après une première phase neutropénique, des cellules jeunes (myéloblastes, mais surtout myélocytes), apparaissent dans le sang; c'est là le prélude de la régénération granulocytaire. C'est ce que Cohen nomme les formes plas-

tiques; elles sont d'ailleurs exceptionnelles. La leucocytose est parfois intense (100.000 dans un cas de Rohr). Peu à peu, au fur et à mesure que la malade évolue vers la guérison, la leucocytose s'atténue, les éléments immatures disparaissent et le sang reprend son aspect normal.

— *Leucoses subleucémiques ou aleucémiques avec agranulocytose secondaire.* Les éléments immatures du sang (myéloblastes, lymphoblastes) ne marquent pas une régénération mais un processus prolifératif anormal et primitif. Il s'agit là en réalité de véritables leucémies. Nous les étudierons plus en détail au chapitre du diagnostic.

B) LA MOELLE

Ici aussi, nous diviserons notre étude en deux catégories: le myélogramme type et le myélogramme atypique.

1° LE MYÉLOGRAMME TYPE DES AGRANULOCYTOSES:

L'APLASIE MÉDULLAIRE

C'est l'aplasie médullaire qui correspond à la conception de Schultz. C'est elle qui fait l'agranulocytose et qui en est la caractéristique. Là, cependant, ne se bornent pas tous les aspects du myélogramme.

Il est rare que l'aplasie soit partielle et ne porte que sur la série granulocytaire (aplasie granulocytaire pure); le plus souvent, même lorsqu'il n'y a pas d'anémie associée, on rencontre un certain degré d'aplasie érythroblastique, ce qui se voit dans certaines des obser-

vations du professeur Janbon que nous rapportons : il y a tendance à l'aplasie médullaire totale.

a). *Aplasia granulocytaire pure* :

Dans les cas d'aplasie partielle, la moëlle est pauvre en éléments cellulaires. Ceux-ci sont principalement représentés par des érythroblastes, quelques lymphocytes et éléments réticulo-histiocytaires, enfin par quelques cellules jeunes et atypiques de la série granulocytaire.

Les granulocytes et myélocytes ont électivement disparu. C'est là le caractère essentiel ; mais on peut encore trouver des myéloblastes, des promyélocytes et quelques myélocytes anormaux. C'est la « déviation vers la gauche dégénérative » de Wienbeck.

Il est intéressant de signaler les anomalies myélocytaires possibles, cytoplasme vacuolaire, anisocytose des myélocytes (Vélasco Montès), enfin et surtout, disparition des granulations neutrophiles.

En effet, dans notre observation III, la présence de *myélocytes agranulaires* était particulièrement remarquable. Il s'agit incontestablement de myélocytes et non de myéloblastes, en raison de la structure nucléaire de ces cellules et de leurs granulations peroxydasiques disséminées ; celles-ci, en effet, sont en amas dans les myéloblastes et promyélocytes.

Déjà signalés par Pétri et par Wienbeck, ces myélocytes agranulaires sont probablement assez fréquents et seraient décrits plus souvent s'ils n'étaient confondus avec des myéloblastes.

Schnaase a mis en évidence dans la moëlle osseuse, au cours d'agranulocytose, la disparition des diastases protéolytiques ; or, ces diastases constituent probable-

ment les granulations neutrophiles. L'agranulocytose apparaît ainsi comme une aplasie diastasique plutôt que comme une aplasie cellulaire.

b) *Aplasie médullaire totale:*

Celle-ci est beaucoup plus fréquente que l'éventualité précédente.

La moëlle osseuse se présenterait sous un aspect absolument désertique, n'était la présence de quelques lymphocytes et de très rares érythroblastes. Tous les autres éléments médullaires nucléés ont disparu. Il ne s'agit donc pas là d'agranulocytose pure, mais de *panmyélophthisie*.

Le tableau sanguin, cependant, ne révèle ni anémie, ni thrombopénie; il y a panmyélophthisie sans panhémophthisie. Il est probable que, dans ces conditions, une aleucie hémorragique ferait suite à l'agranulocytose pure si l'exitus n'interrompait pas l'évolution, et que là rapidité de la maladie empêche seule l'aplasie érythroblastique de se traduire dans le sang par une anémie.

2° LE MYÉLOGRAMME ATYPIQUE

Les myélogrammes atypiques sont particulièrement fréquents, la moëlle osseuse revêtant volontiers dans l'agranulocytose des aspects très polymorphes.

a) *Myélogramme normal:*

La première observation qui mentionne une moëlle osseuse sensiblement normale au cours de l'agranulocytose a été publiée par David en 1925: il avait pu cons-

tater de nombreux myéloblastes, myélocytes et même polynucléaires neutrophiles. Ce cas s'est terminé par la mort. Depuis, d'autres auteurs ont constaté le même fait au cours d'agranulocytoses pures (Dameshek et Ingall, Zikowski, Fitz-Hugh et Krumbhaar), généralement bénignes; c'étaient des formes frustes d'agranulocytose.

Cet aspect normal de la moëlle osseuse ne signifie pas que la moëlle ne soit pas pathologique: il peut s'agir d'altérations physico-chimiques, l'aspect morphologique restant inchangé. Pour Naegeli, le noyau se modifierait tout au début, puis secondairement disparaîtraient les granulations des polynucléaires. Pour Rohr, la moëlle osseuse présenterait toujours quelques modifications décelables à un examen très attentif: la proportion des polynucléaires jeunes (polynucléaires en bâtonnets) serait diminuée, alors que la proportion des métamyélocytes et des myélocytes mûrs augmenterait.

De plus, dans ces formes il y a un nombre anormalement élevé de polynucléaires ou de métamyélocytes éosinophiles, dont la présence est de bon pronostic.

On peut interpréter ces faits, comme une anomalie non de genèse des éléments granulocytaires, mais de leur passage de la moëlle dans le sang, ce que Merklen et Wolff nomment « la libération globulaire ». Mais peut-être s'agit-il là d'une affection toute différente?

b) *Hyperplasies de la série granulocytaire:*

Ce sont des hyperplasies partielles, portant sur un seul groupe cellulaire, éléments souches (myéloblastes et promyélocytes), myélocytes ou même granulocytes.

Si l'on excepte le cas, qui sera discuté plus loin au chapitre du diagnostic, des leucoses pseudo-agranulocytaires où les éléments souches prolifèrent abondamment dans la moëlle osseuse, il s'agit en général de réactions à tendance régénérative (hyperplasie régénérative avec ou sans déviation vers la gauche de Wienbeck).

Deux éventualités peuvent se présenter :

— Prédominance granulocytaire ou myélocytaire avec régénération effective des polynucléaires, de pronostic favorable ;

— Prédominance promyélocytaire ou myéloblastique. L'interprétation de ces faits est plus difficile. Il existe incontestablement une régénération des éléments jeunes, mais une régénération qui n'aboutit pas, puisque ces éléments ne dépassent pas le stade de promyélocytes. On trouve cet état de préférence à la fin de l'évolution des agranulocytoses graves ; il est de mauvais pronostic.

c) *Hyperplasie de la lignée réticulo-histiocytaire :*

Ce phénomène va, en général, de pair avec l'augmentation du taux des monocytes sanguins. Il est marqué par l'abondance, contrastant avec la pauvreté des autres séries, des cellules réticulaires, des histiocytes et monocytes et des plasmocytes d'origine réticulo-histiocytaire. Cette hyperplasie est le plus souvent terminale et représente un élément de mauvais pronostic.

Diagnostic

Nous avons décrit les signes cliniques et hématologiques de l'agranulocytose, aussi n'insisterons-nous pas sur le diagnostic positif. Les signes cliniques, à eux seuls, ne permettent pas de l'établir de façon certaine sans un examen du sang. Souvent, d'ailleurs, purpura, angine nécrotique, ictère, font totalement défaut ou sont très tardifs, aussi, dès que le moindre indice semble devoir mettre le clinicien sur la voie d'une agranulocytose chez un sujet soumis à la chimiothérapie, faut-il avoir recours à un hémogramme.

Le problème du diagnostic se pose différemment suivant les cas. Si l'on se base uniquement sur les signes cliniques, on pense :

— Soit à une angine de Vincent, une diphtérie, une leucémie, si les signes bucco-pharyngés sont importants ;

— Soit à une typhoïde, une endocardite infectieuse, une grippe, au cas où le syndrome toxi-infectieux prédomine.

Dans tous ces cas, un examen de sang tranchera le diagnostic.

Mais là encore, dans l'interprétation de l'hémogramme, il y a parfois des nuances si subtiles qui font dévier complètement le diagnostic, qu'un examen très attentif, seul, peut souvent donner la clé du problème. Il existe, en effet, de fausses agranulocytoses, c'est-à-dire des

neutropénies secondaires à une maladie du sang où des organes hématopoïétiques, et c'est ainsi qu'il faut écarter l'angine à monocytes, les réticuloses et surtout les leucoses.

1° *L'angine à monocytes:*

C'est une mononucléose infectieuse dans laquelle on constate une neutropénie moyenne, rarement plus marquée; mais les adénopathies importantes sont caractéristiques et empêchent la confusion. Il faut surtout distinguer l'angine à monocytes de l'agranulocytose avec monocytose élevée, dont nous avons vu l'existence possible au chapitre précédent. Ce problème de diagnostic est important, vu l'évolution différente de ces deux affections.

2° *Les réticuloses:*

Parmi celles-ci, il en est deux qui peuvent donner une neutropénie intense accompagnée ou non d'anémie aplastique: la maladie de Hodgkin et la réticulose histio-monocytaire.

Dans la première, Marchal et ses collaborateurs ont individualisé les formes anémiques et les formes à localisation ostéo-médullaire, où les cellules de Sternberg fonctionnent comme des macrophages et détruisent le tissu myéloïde, en particulier les myélocytes. Le diagnostic se fait en général dans ces cas par la ponction sternale qui montre des macrophages en abondance.

D'autre part, au cours de la réticulose histio-monocytaire, il est fréquent d'observer une neutropénie qui, dans certains cas, est très importante (forme agranulocytaire).

3° Les leucoses :

Il est plus facile de confondre l'agranulocytose avec les leucoses et surtout les cryptoleucémies aiguës.

— *Cryptoleucémies aiguës myéloblastiques*. — Elles s'accompagnent volontiers d'un syndrome secondaire d'aplasie médullaire, le plus souvent totale et intéressant les trois séries rouge, granulocytaire et thrombocytaire, mais avec prédominance sur l'une ou l'autre d'entre elles selon les cas. Il s'y surajoute, d'autre part, des manifestations ulcéro-nécrotiques bucco-pharyngées.

— *Cryptoleucémies aiguës lymphoblastiques médullaires*. — Elles se traduisent par un syndrome d'anémie aplastique avec granulopénie, s'accompagnant de fièvre élevée et d'ulcérations nécrotiques bucco-pharyngées; nous retrouvons là l'aspect clinique de l'agranulocytose.

Le processus de prolifération se cantonne le plus souvent dans les formations lymphoïdes (ganglions, rate) avec faible atteinte de la moëlle osseuse; mais le tissu prolifératif peut se localiser électivement à la moëlle osseuse, déterminant une aplasie médullaire qui « étoufferait » le tissu myéloïde normal; c'est la « Verdrängungsmylephthisie » ou myélophthisie par étouffement de Wienbeck.

Dans ces cas de leucoses, le myélogramme sert de critère pour le diagnostic différentiel d'avec l'agranulocytose; il montre, en effet, des cellules souches (myéloblastes ou lymphoblastes) en nappes compactes.

Traitement

Dans le traitement des agranulocytoses médicamenteuses, il y a une indication à remplir de toute urgence, c'est de supprimer le médicament supposé responsable.

D'autre part, chez tout sujet soumis à la chimiothérapie, il est bon d'exercer une surveillance attentive, en guettant les premiers signes d'une atteinte granulocytaire. On ne saurait imposer des examens de sang systématiques à tous les malades ainsi traités, étant donné la rareté relative des agranulocytoses par rapport à la si grande fréquence des traitements par les substances chimiques, ne seraient-ce que les antisypilitiques et l'amidopyrine, pour ne citer que les plus courants.

Le traitement proprement dit a donné lieu à de multiples recherches, mais aucune d'entre elles n'a pu faire preuve de son efficacité réelle.

Les *médications antitoxiques et anti-infectieuses* ont été les premières en date, mercurochrome, acridine et même novarsénobenzol et néosalvarsan (Domarus et Friedmann) ou sels d'or (Bix), ce qui, à l'heure actuelle semble bien dangereux, étant donné leur rôle étiologique possible.

L'*autohémothérapie* a été préconisée par Sahurai, qui considère avec Bock que l'agranulocytose est un état

d'anaphylaxie médicamenteuse. Il aurait eu cinq cas de guérison.

A partir de 1927, Friedemann a eu de bons résultats par la *radiothérapie de la moëlle osseuse* des vertèbres ou des os longs, à petites doses excitantes (1/10-1/20 de la dose érythème); après lui, Stablinger, Taussig et Schnaebelen, Leuchtenberger, en ont constaté les effets favorables dans la moitié des cas qu'ils ont traités ainsi. Mais Reye, Zikowski, Aubertin et R. Lévy, en contestent l'efficacité.

On a fait appel également aux *médications leucogènes*: l'abcès de fixation n'a donné aucun résultat; des injections intraveineuses de nucléinate de soude n'ont pas eu davantage de succès.

Par contre, Doan et Jackson introduisirent dans la thérapeutique une substance qui, d'après leurs statistiques, donnait de remarquables résultats (sur 69 malades traités en 1931-1932, Jackson aurait eu 51 succès par des injections de nucléotides de pentose). Depuis lors, on a publié de nombreux cas d'agranulocytose guéris ainsi, les doses à injecter variant d'ailleurs suivant les auteurs. Jackson et Tigne recommandent quatre injections par jour, de 10 cc. intramusculaires, jusqu'à ce que la leucocytose s'élève, puis 20-30 cc. par jour jusqu'à stabilisation du nombre des leucocytes. Jausion a proposé une sorte de traitement prophylactique de l'agranulocytose médicamenteuse en associant, au cours d'un traitement par les sulfamides, les nucléotides à ces sulfamides.

D'autres traitements du même genre ont également été proposés et comptent quelques succès:

le sulfate d'adénine (Reznikoff);

l'extrait leucocytaire (Squibbs);
la crème leucocytaire (Strumia).

Enfin, Griffin et Watkins ont essayé, les premiers, en 1931, l'action de *l'extrait insaponifiable de moëlle osseuse jaune* d'animaux. Ils auraient eu des cas favorables dont une guérison après échec des nucléotides de pentose.

L'hépatothérapie intensive par voie parentérale a été utilisée par Foran, Sheaf et Trimmer, Corelli, Wolff et se serait montrée efficace, employée seule ou associée à d'autres médications (extraits concentrés employés à haute dose intramusculaire ou intraveineuse).

Les *transfusions sanguines*, souvent employées, ne semblent pas avoir été suivies d'améliorations évidentes.

Citons *la méthode de Lainer*, qui provoque une poussée fébrile et une leucocytose importante par *protéinothérapie* (injection intramusculaire de 15 cc. de lait) chez un sujet sain, avec transfusion ultérieure de 500 cc. de son sang à l'agranulocytaire au moment de l'acmé leucocytaire. Il a ainsi vu quatre cas évoluer favorablement.

On tend, depuis 1938, à introduire les *vitamines* dans le traitement des hémopathies agranulocytaires, en particulier la vitamine C qui, selon Pittaluga, constitue un facteur important de la tolérance de l'organisme.

Tels sont les moyens thérapeutiques classiques de l'agranulocytose. Nous voulons, pour terminer, parler de deux nouvelles méthodes, l'une spéciale aux agranulocytoses après sulfamidothérapie, l'autre valable pour les agranulocytoses en général.

A propos des sulfamides, M. le professeur Janbon pense que dans le cas II des observations ci-dessus, le taux élevé de la sulfamide médullaire était responsable de l'agranulocytose. Les injections de rose bengale l'ont fait rapidement diminuer et cette baisse de la sulfamidyémie aurait conditionné la guérison qui survint peu après une transfusion médullaire. Ce résultat permet de fonder des espoirs sur le *déblocage* en matière d'agranulocytose après sulfamidothérapie et peut-être même au cours de l'agranulocytose par arsénicaux, puisque, Vanhaecke, Breton et Guidoux l'ont montré, il existe également un blocage de l'arsenic qu'on peut libérer par l'épreuve du rose bengale de Fiessinger.

Enfin, dernière venue dans le traitement des agranulocytoses de toute nature, la *transfusion médullaire* semble devoir mériter une place de choix. Elle a été inaugurée par Morrisson et Samwick et fut introduite en France par M. le professeur Giraud et Desmonts, qui traitèrent ainsi une aleucie hémorragique. On injecte 1 à 2 cc. de pulpe sternale d'un sujet sain dans le sternum du malade, après vérification des groupes sanguins. Cette transfusion agirait en modifiant rapidement les myélogrammes et les hémogrammes. Elle a souvent une action heureuse, mais parfois transitoire. Après Morrison et Samwick, le professeur Janbon l'a utilisée avec succès dans une agranulocytose grave (Cf. Observation II).

M. le professeur Giraud et Desmonts ont repris l'*opothérapie médullaire* en adoptant la méthode suivante : ingestion de 40 à 80 grammes de moëlle osseuse crue, chaque jour ; ils en ont obtenu des résultats appréciables.

CONCLUSION

Les cinq observations qui sont à la base de cette étude apportent une certaine contribution à la connaissance des agranulocytoses médicamenteuses. Elles nous ont permis de faire une revue générale de ces affections en insistant plus particulièrement sur quelques points :

I. — En ce qui concerne l'*étiologie*, elles permettent de souligner :

a) Le rôle fréquent des associations médicamenteuses ;

b) En ce qui concerne les sulfamides, l'importance de la fixation de ces corps par la moëlle osseuse, ce qui n'est du reste qu'un cas particulier de la fixation tissulaire ;

c) En général, le rôle du terrain et plus particulièrement celui de la carence en facteur M.

II. — Nous avons insisté dans l'*étude clinique* sur deux symptômes particuliers que l'on rencontrait dans l'une de nos observations :

a) La conjonctivite ulcéreuse, rarement décrite jusqu'à présent ;

b) Les lésions cutanées, plus curieuses encore, qui consistent en une coloration lie-de-vin du réseau veineux.

III. — Du point de vue *hématologique*, nous avons noté quelques particularités :

- a) Les poussées de monocytose ;
- b) La réaction réticulo-histiocytaire médullaire ;
- c) La présence, dans certains cas, de myélocytes agranulaires.

IV. — *Le diagnostic différentiel hématologique* doit être fait avec les neutropénies secondaires aux maladies du sang, les leucoses en particulier, surtout les cryptoleucémies, qui présentent un tableau sanguin tout à fait voisin.

V. — Quant au *traitement*, nous avons pu mettre en évidence, en dehors des nombreux moyens déjà proposés et trop souvent inefficaces :

- a) La valeur de la transfusion médullaire ;
 - b) Dans les cas d'agranulocytose sulfamidique, l'intérêt du déblocage de ces corps fixés sur le tissu médullaire, par l'injection de substances colorantes (rose bengale, rouge congo). Mais il ne faut pas méconnaître, comme nous l'avons observé dans l'un de nos cas, la possibilité d'une guérison spontanée.
-

BIBLIOGRAPHIE

Nous énumérerons d'abord les références des travaux se rapportant à l'agranulocytose en général, et classerons ensuite les publications d'agranulocytose suivant l'étiologie.

I. — L'AGRANULOCYTOSE EN GENERAL

ARNAULT (H.). — Accidents cutanés de l'agranulocytose. *Toulouse médical*, novembre 1935.

AUBERTIN (Ch.) et LÉVY (R.). — Agranulocytose et syndrome agranulocytaire. *Arch. Mal. Cœur*, juin 1928.

AUBERTIN (Ch.). — L'agranulocytose. *Problèmes actuels de Pathologie médicale*, première série, 1931.

BABONNEIX (L.). — Traitement de l'agranulocytose par les nucléo-pentosides. *Gaz. des Hôpitaux*, n^{os} 65-66, 1940.

BENESTAD (G.). — Sur l'agranulocytose et l'opothérapie hépatique. *Nord. Méd. Tidskrift*, 1936, 12, 1167; in *Le Sang*, 1937.

BENHAMOU (E.). — Sur l'agranulocytose. *Ann. de Méd.*, février 1930.

BESANÇON (J.) et LAROCHE (Cl.). — Cytopénies et anémies d'origine alimentaire. La question de la vitamine M. *Journ. de Méd. et de Chir. pratiques*, t. cxiv, janvier 1943, p. 10.

BOCK (H.-E.). — Pathogénie de l'agranulocytose et autres états leucopéniques. *Zentralbl. f. innere med.*, 1935.

- BONSDORFF (B. von). — Recherches sur la granulocytopénie. *Acta Med. Scand.*, t. 91, n° 6, 23 avril 1937.
- BOYER. — Contribution à l'étude des angines ulcéro-nécrotiques, en particulier dans l'agranulocytose. *Thèse Paris*, 1939.
- CHALIER (J.), MARTIN (J.-F.) et NAUSSAC (H.). — Sur l'agranulocytose. *Le Sang*, t. VI et VII, décembre 1932, janvier 1933.
- CHAPTAL (J.) et CAZAL (P.). — A propos du diagnostic des anémies aplastiques de l'enfance: la cryptoleucémie lymphoblastique médullaire subaiguë. *Soc. d'Hémat.*, 1943.
- CHEVALLIER (P.). — La maladie de Werner Schultz. *Le Sang*, 1929.
- COHEN (E.). — Sur la classification de l'agranulocytose. Formes plastiques et aplastiques; la panmyélose plastique. *Le Sang*, n° 9, 1933.
- DALOUS (E.) et FABRE (J.). — Les lésions cutanées de l'agranulocytose. *Arch. des Mal. du Cœur*, 1934, p. 645.
- DELVOYE. — L'agranulocytose. *Thèse d'Alger*, 1931.
- DUSTIN. — Etiologie et traitement des agranulocytoses. *Bruxelles méd.*, t. XX, n° 16, 13 février 1940.
- ELKELES. — Contribution à l'angine agranulocytaire. *Med. Klin.*, 1924, p. 1628.
- FITZ-HUGH et KRUMBHAAR. — Hyperplasie myéloïde dans l'agranulocytose. *Ann. J. of Med. Sc.*, janv. 1932.
- FITZ (T.). — Sensitivity reactions of the blood and bone marrow to certain drugs. *Journ. Amer. Med. Ass.*, t. III, 29 octobre 1938.
- FORAN et SCHAEFF. — Traitement de l'agranulocytose par le foie. *J. of Med. Assoc.*, juin 1933.
- FOUQUE (G.). — Les agranulocytoses à manifestations initiales amygdaliennes. *Thèse Marseille*, 1939.

- FRIEDEMANN (U.). — Le traitement radiothérapique de l'agranulocytose. *Deutsch. Med. Woch.*, juin 1930.
- FROMAIGÉAT (J.). — Les manifestations bucco-pharyngées de l'agranulocytose. *Thèse Paris*, 1935.
- GIRAUD (G.) et DESMONTS (Th.). — La transfusion médullaire. Son action antihémorragique au cours d'une aleucie hémorragique. *Montpellier médical*, 1941, t. XIX-XX, n° 3, p. 139.
- Transfusion médullaire et opothérapie médullaire. *Le Sang*, n° 4, 1942, p. 246.
- GUGLIELMO (Di). — Nouveaux critères dans la classification des leucoses. *Rassegna clinico-scient.*, mars 1932.
- GYORGY, GOLDBLATT, MILLER et FULTON. — Panmyélophtisie chez des rats, de cause alimentaire. *The J. of exper. med.*, 1^{er} novembre 1937.
- JACKSON. — Traitement de l'agranulocytose par les pentoses nucléotides. *J. of Med. Assoc.*, 1931.
- JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et BOSCH (R.). — Le dosage des sulfamides dans la moëlle sternale. Intérêt de la sulfamidomyélie comme test de la rétention tissulaire des sulfamides. *Soc. Sc. méd. et biol. Montpellier*, 27 juin 1941, p. 105.
- JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et SARRAN (R.). — Dosage systématique de la sulfamidopyridine et du sulfamidothiazol dans la moëlle sternale, le sang, le liquide céphalo-rachidien et les urines. Constance de la rétention tissulaire. Intérêt du déblocage. *Soc. Sc. méd. et biol. Montpellier*, 27 juin 1941, p. 107.
- JAIS (M.-O.). — La moëlle osseuse dans l'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires. *Thèse Paris*, 1937.
- JULLIARD. — Agranulocytoses et monocytoses associées; syndromes mortels. *Soc. Méd. milit. franç.*, 12 juillet 1937.

- KAHLSTORF. — Contribution à l'étude de l'agranulocytose médicamenteuse. *Med. Klin.*, t. xxxiv, n° 17, 29 avril 1938.
- KRACKE (R.). — La production expérimentale de l'agranulocytose. *Am. J. Clin. path.*, 11 janvier 1932.
- Thrombopénie granulocytopénia. *South. med. J.*, t. xxv, 1932.
- Rapports entre la chimiothérapie et les modifications leucocytaires. *J. A. M. A.*, 1^{er} octobre 1938.
- KRACKE et PARKER. — Les relations de la chimiothérapie avec l'agranulocytose. *J. A. M. A.*, 21 sept. 1935.
- LETULLE. — Les agranulocytoses. *Presse Méd.*, n° 102, 18 décembre 1936.
- LUCK (M.). — L'agranulocytose. *Thèse Strasbourg*, 1939.
- MADISON (F.-W.) et SQUIER (T.-L.). — Etiologie de la granulocytopénie primitive. *J. A. M. A.*, 10 mars 1934.
- MALLARMÉ (J.). — Le myélogramme normal et pathologique. *Le Sang*, n° 8, 1937.
- MAUGENEST (R.). — De l'hyperleucocytose au cours des syndromes agranulocytaires. *Thèse Paris*, 1935.
- MORRISSON (M.) et SAMWICK (A.-A.). — Intra medullary (sternal) transfusion of human bone marrow. *J. A. M. A.*, 16 novembre 1940, p. 1708.
- MOUQUIN (M.). — Notions récentes sur l'étiologie de l'agranulocytose. *Gaz. Méd. de France*, 15 février 1935, p. 161.
- MOUZON. — L'agranulocytose. *Presse méd.*, 9 oct. 1926.
- MUTEL (J.). — L'agranulocytose. Les manifestations en stomatologie. *Thèse Paris*, 1937.
- PIERRET (R.), BRETON (A.) et CARON (A.). — Les hémopathies agranulocytaires de l'enfant. *Prat. méd. fr.*, mars 1936, p. 147.
- PLICHET (A.). — Données nouvelles sur l'étiologie et le traitement de l'agranulocytose. *Presse méd.*, 26 juin 1935.

- RAVINA (A.). — Traitement de l'agranulocytose. *Presse méd.*, 5 février 1941.
- RAYNAUD (R.), IMBERT (Ch.) et ROBERT D'ESHOUGUES (J.). — Facteur constitutionnel familial dans la pathogénie des syndromes agranulocytaires. *Soc. franç. d'Hémat.*, 5 février 1938; in *Le Sang*, 1938.
- REYE (E.). — Altérations de la peau et des muqueuses dans l'agranulocytose. *Derm. Woch.*, 89, 1929.
- RIETTI. — Les agranulocytoses médicamenteuses. *Presse méd.*, 17 avril 1940.
- RIMBAUD (L.), SERRE (H.) et CAZAL (P.). — Leucoblastose leucopénique avec réticulose. *Le Sang*, 1942.
- ROHR (K.). — Etat actuel de la recherche sur l'agranulocytose. *Helv. Med. Acta*, n° 5, décembre 1939, p. 611.
- ROLLAND (A.). — A propos de deux observations de syndromes agranulocytaires. *Thèse Montpellier*, 1939-40.
- SABRAZES (J.) et SARIC. — Les agranulocytoses. *Biol. méd.*, n° 3, mars 1939.
- SAFAR (L.). — L'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires. *Thèse Alger*, 1937.
- SAVY, ROMGANY et GALY. — Agranulocytose et hémogénie. *Soc. méd. Hôp. Lyon*, 3 décembre 1940.
- SCHULTZ et JACOBOWITZ. — L'agranulocytose. *Med. Klin.*, n° 44, 1925. In *Ann. de Méd.*, février 1930.
- SIROT. — Agranulocytose, manifestation d'intolérance. *Thèse Paris*, 1940.
- SOMMER-HOUDEVILLE (J.-P.). — A propos d'un cas d'agranulocytose infantile. *Thèse Paris*, 1937.
- STAEBELIN. — Agranulocytose et panmyélophthisie. *Munch. med. Woch.*, n° 37, 16 septembre 1938, p. 1419.
- STEINHARDT (A.). — Pathogénie et traitement de l'agranulocytose par la vitamine C. *Polska Gaz. Lekarska*, n° 13, 26 mars 1939, p. 284.

TOURAINÉ (A.) et BOUR (H.). — Angine agranulocytaire et angine gangréneuse. *Soc. Derm. et Syph.*, 13 janvier 1938.

— Etiologie générale des agranulocytoses. *Bull. Soc. Derm. et Syph.*, n° 2, février 1938.

TZANCK (A.). — La notion de terrain; son importance doctrinale. *Presse méd.*, n° 16, 24 février 1934.

TZANCK (A.) et BACHMAN (S.). — Les accidents médiats ou syndromes secondaires de la chimiothérapie. *La Sem. Hôp. Paris*, n° 14, 15 juillet 1937.

VELASCO MONTES (F.). — La maladie de Werner Schultz; considérations sur les aspects cliniques, les images sanguines et l'examen de la moëlle sternale dans l'agranulocytose. *Le Sang*, n° 6, 1939.

WALLBACH (G.). — L'agranulocytose en relation avec les autres réactions leucocytaires dans l'organisme. *Paris méd.*, 11 septembre 1937, p. 193.

II. — AGRANULOCYTOSE PAR DERIVES DE LA PYRAZOLONE

BACKMAN (S.). — Un cas d'agranulocytose récidivante. *Nord. Med. Tidssk.*, 1936, 12, 1886; in *Le Sang*, 1937.

BAEYER (E. von). — Agranulocytose médicamenteuse. *Klin. Woch.*, t. xv, n° 52, 26 décembre 1936.

BARFRED (A.). — Un cas d'agranulocytose. *Ugeskrift für Laeger*, 1935, 97, 9; in *Le Sang*, 1936.

BENESTAD (G.). — Un cas d'agranulocytose. *Norsk. Mag. f. Laegevid.*, 1935, 96, 1319; in *Le Sang*, 1936, p. 734.

BENHAMOU (E.), NOUCHY (A.) et SUDAKA-PLANTY. — Remarques sur un cas d'agranulocytose. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 12 juillet 1929.

BENJAMIN (J.-E.) et BIEDERMANN (J.-B.). — Agranulocytic leukopenia. Observations on the effect of amidopyrine. *J. A. M. A.*, n° 3, 21 juillet 1934.

- BRAILLON (J.). — Agranulocytose grave par amidopyrine; guérison rapide. *Soc. franç. d'Hémat.*, 5 juillet 1935.
- BROAGER (B.). — Un cas d'agranulocytose. *U. f. L.*, 1937, 99, 1017; in *Le Sang*, 1938.
- BRÖECHNER-MORTENSEN (K.). — Pyramidon et agranulocytose. *Acta Med. Scand.*, n^{os} 2-4, octobre 1935; in *Le Sang*, 1936.
- CHRISTOFFERSEN (N.-R.) et POLACK (E.). — Deux cas d'agranulocytose guéris par l'extrait hépatique (Exhépa) donné par voie parentérale. *U. f. L.*, 1936.
- DEDICHEN (J.). — Agranulocytose après prise de pyramidon. *Méd. Revue*, 1935.
- ELMENHOFF (N.-B.). — Un cas de mononucléose infectieuse suivie d'agranulocytose. *U. f. L.*, 1935, 97, 45; in *Le Sang*, 1936.
- FALBE-HANSEN (P.) et NIELSEN (B.). — Modifications sanguines après 0 gr. 20 d'amidopyrine. *U. f. L.*, 1935, 97, 874; in *Le Sang*, 1936, p. 735.
- FILO (E.). — Contribution à la question des agranulocytoses du pyramidon. *Le Sang*, n^o 9, 1937.
- FOSTER et DOUGLAS. — Un cas d'angine agranulocytaire. *The Lancet*, 28 décembre 1935, p. 1461.
- GOTTLIEB (E.). — Quatre cas d'agranulocytose. *U. f. L.*, 1935, 97, 553; in *Le Sang*, 1936, p. 733.
- GRUT (A.). — Deux cas d'agranulocytose. *U. f. L.*, 1937, 99, 1058; in *Le Sang*, 1938.
- GUES. — Agranulocytose et pyramidon. *Thèse Paris*, 1937.
- HANSEN (A.) et HOLTEN (C.). — Hypersensibilité à l'amidopyrine et agranulocytose. *The Lancet*, 1935, t. II, p. 1342; in *Le Sang*, 1937.
- HEWLETT. — Agranulocytose après prise d'amidopyrine. *The Lancet*, 14 décembre 1935, p. 1347.

- HOLTEN (C.), NIELSEN (H.-E.) et TRANSBOL (K.). — Cas nosocomiaux d'agranulocytose chez des malades traités par l'amidopyrine. *U. f. L.*, 1934, 96, 155; in *Le Sang*, 1935, p. 725.
- Encore un cas à issue mortelle d'agranulocytose après amidopyrine (Cibalgine). *U. f. L.*, 1934, 96, 1162; in *Le Sang*, 1935, p. 727.
- Agranulocytose. *U. f. L.*, 1934, 96, 245; in *Le Sang*, 1935, p. 723.
- HOFFMANN, BUTT et HICKEY. — Neutropénie par amidopyrine. *J. of Med. Assoc.*, avril 1934.
- JACKSON (H.). — Agranulocytose après ingestion de Causalin. *J. A. M. A.*, t. III, 6 août 1938, p. 523; in *Le Sang*, 1940, p. 184.
- JORGENSEN (H.-P.). — L'amidopyrine, cause d'agranulocytose. *U. f. L.*, 1934, 96, 225; in *Le Sang*, 1935, p. 734.
- KLOSTER (J.). — Un cas d'agranulocytose expérimentale causée par le pyramidon Bayer. *Nordsk. Mag. f. Laeg.*, 1936, 97, 25; in *Le Sang*, 1937.
- Un cas d'agranulocytose après prise de pyramidon. *Tidssk. f. d. Norske Laeger*, 1935, 55, 14; in *Le Sang*, 1936.
- LASSEN (H.-C.). — Deux cas d'agranulocytose après amidopyrine. *U. f. L.*, 101, 1259, 1939; in *Le Sang*, 1940, p. 530.
- LEMIERRES (A.), LAPORTE (A.) et DEPAILLAT (A.). — Agranulocytose aiguë survenue au cours d'un traitement par le pyramidon. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, n^{os} 14-18, avril 1938, p. 632; in *Le Sang*, 1939.
- MAARSAE (C.). — Un cas d'agranulocytose après amidopyrine (Klimaxid). *U. f. L.*, 1935, 97, 47; in *Le Sang*, 1936, p. 734.
- MELLBYE (O.). — Deux cas d'agranulocytose traités par le foie. *Nord. med. Tidssk.*, 1937, 13, 549; in *Le Sang*, 1938.

- MOLTKE (O.). — Agranulocytose par amidopyrine et fréquence de l'achylie. *U. f. L.*, 1934, 96, 1160; in *Le Sang*, 1935, p. 726.
- NETOUSEK (M.). — Un cas d'agranulocytose. *Bratislavsk. Lekarske Listy*, 1934, p. 467; in *Le Sang*, 1935.
- OLSEN (H.-A.). — Un cas d'agranulocytose. *U. f. L.*, 1935, 97, 1283; in *Le Sang*, 1936.
- PLUM (P.). — Investigation expérimentale sur l'amidopyrine comme cause d'agranulocytose. Six nouveaux cas mortels. *U. f. L.*, août 1934.
- Agranulocytose due au pyramidon. *The Lancet*, 5 janvier 1935.
- RANSON (F.-T.). — Un cas d'angine agranulocytaire. *The Lancet*, 1935, p. 609.
- RAWLS (W.-B.). — Effets de l'amidopyrine sur les cellules sanguines rouges, blanches et polynucléaires d'une série de 100 malades. *Amer. J. of Med. Sc.*, août 1936, p. 175; in *Le Sang*, 1937.
- ROCH, NAVILLE et JENDT (Mlle). — Agranulocytose récidivante. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 12 juillet 1937, n° 24, p. 988; in *Le Sang*, 1938.
- RUDBERG (T.). — Quelques expériences faites sur des animaux concernant l'action de l'amidopyrine sur le nombre des leucocytes. *Nord. med. Tidssk.*, 1936, II, 91; in *Le Sang*, 1937.
- RUTHER (W.). — La question de l'agranulocytose après pyramidon. *Klin. Woch.*, n° 51, 1^{er} décembre 1936, p. 1881; in *Le Sang*, 1938.
- SEEMANN (H.). — L'amidopyrine comme facteur étiologique dans l'agranulocytose. *U. f. L.*, 1934, 96, 241; in *Le Sang*, 1935, p. 724.
- STENBECK (P.). — Agranulocytose et amidopyrine. *Nord. Med. Tidssk.*, 1935, 9, 81; in *Le Sang*, 1936, p. 733.

- THIODÈT (J.). — Syndrome agranulocytaire au cours de l'infection éberthienne. *Soc. franç. d'Hémat.*, 6 février 1939; in *Le Sang*, 1939, p. 345.
- THOMSEN (S.). — Amidopyrine et agranulocytose. Deux nouveaux cas à évolution mortelle. *U. f. L.*, 1937, 99, 1409; in *Le Sang*, 1938.
- Agranulocytose après amidopyrine. *U. f. L.*, 101, 877, 1939; in *Le Sang*, 1940, p. 530.
- TILLICH (A.). — La question de l'agranulocytose après le pyramidon. *Klin. Woch.*, t. 15, n° 31, 1^{er} août 1936, p. 1101; in *Le Sang*, 1938.
- VANHAECKE, BRETON et GUIDOUX. — Recherches cliniques sur le blocage et le déblocage du novarsénobenzol. *Soc. Méd. Nord*, 26 février 1943.
- VIDEBECH (H.). — Agranulocytose chez des malades traités par l'amidopyrine. *U. f. L.*, 1934, 96, 225; in *Le Sang*, 1935, p. 727.

III. — AGRANULOCYTOSE PAR ARSENICAUX

- BELIARD, AZERAD et KRITCHEWSKY. — Un cas d'hypogranulocytose postarsénicale. *Soc. de Stomatologie de Paris*, 16 janvier 1934; in *Le Sang*, 1934, p. 961.
- BENHAMOU (E.), TEMIN (P.) et LOFRANI (R.). — Agranulocytose post-stovarsolique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 27 octobre 1933, p. 1162.
- CARNOT (P.), DELAFONTAINE (P.) et VERAN (P.). — Gomme ulcéreuse de la joue; purpura hémorragique et syndrome agranulocytaire au cours du traitement arsénical; éosinophilie de guérison. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 5 juin 1931, p. 993.
- CAROLI (J.) et MALLARME (J.). — Syndrome hémorragique avec agranulocytose dans un cas de diarrhée chronique traitée par un arsénical pentavalent. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 4, 8 février 1937, p. 129, in *Le Sang*, 1937.

- CIAMBELLOTTI (E.). — Contribution clinique et expérimentale à la connaissance des syndromes agranulocytaires post-arsénobenzoliques. *Minerva Medica*, n° 25, 23 juin 1938, p. 661.
- CORELLI (F.). — Hémopathie par arsénobenzol. *Haemat.*, vol. 17, fasc. IV, 1937, p. 307; in *Le Sang*, 1937.
- DUPERIE (R.), LACHAUD (R. de) et DUBARRY (J.). — Myélose aplastique globale consécutive à un traitement arsénical pentavalent. *Gaz. hebd. Sc. méd. Bordeaux*, t. LX, n° 2, 8 janvier 1939.
- GOLDBERG (M.). — Le marpharsène se substituant à la néo-arsphénamine dans une angine agranulocytaire; celle-ci faisant suite au traitement par la néo-arsphénamine chez une femme syphilitique enceinte. *Amer. Journ. Syph.*, t. XXIII, n° 1, janvier 1939.
- JACQUELIN (A.), CELICE (J.) et LANGLOIS. — Sur un cas d'agranulocytose postarsénobenzolique. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 11 janvier 1929.
- KASTLIN. — Angine agranulocytaire. *The Amer. J. of Med. sc.*, t. CLXXIII; in *An. de Méd.*, février 1930.
- KRUMBHAAR. — Leukemoïd blood pictures in various clinical conditions. *The Am. J. of Med. Sc.*, octobre 1926; in *An. de Méd.*, février 1930.
- LOVEMAN (A.-B.). — Granulocytopénie toxique, purpura hémorragique et anémie aplastique après les arsphénamines. *An. of Intern. méd.*, t. v, 1932.
- MAHÉ, DECHAUME et CHAPARD. — Syndrome agranulocytaire post-arsénobenzolique. *Rev. de Stomat.*, t. XXXV, n° 11, novembre 1933; in *Le Sang*, 1934, p. 961.
- MATSUI, HAYAMI, AKIZAMA, OSUGI et NAKAO. — Quelques accidents des arsénobenzols. *Lues*, t. 17, n° 3, octobre 1938.
- MOORE et FOLEY. — Serious reactions from the salvarsan and diarsenol brands of arsphenamine. *Arch. of Derm. and Syph.*, janvier 1920; in *An. de Méd.*, février 1930.

- MOUQUIN et FLEURY. — Syndromes agranulocytaires frustes suivis de guérison chez deux syphilitiques traités l'un par le novarsénobenzol, l'autre par le bismuth. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, n° 19, 10 juin 1929.
- OLMER (D.), OLMER (J.) et BERNARD. — Agranulocytose post-arsénobenzolique. *Com. Méd. des B.-du-R.*, janvier 1934; in *Le Sang*, 1934.
- PEAN (M.). — Syndromes agranulocytaires au cours d'un état infectieux. *Soc. franç. d'Hémat.*, 5 avril 1938; in *Le Sang*, 1938.
- PINARD (M.) et DEBRAY (Ch.). — Agranulocytoses après traitement par le sulfarsénol. *An. des mal. vénér.*, n° 1, janvier 1935; in *Le Sang*, 1936.
- POUZIN-MALÈGUE (Mme). — A propos d'un cas d'agranulocytose post-arsénobenzolique. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, n° 36, 20 décembre 1928.
- RAVAULT. — Agranulocytose post-arsénobenzolique. *Lyon méd.*, n° 5, 30 janvier 1938.
- SATO et IWAKIRI. — Purpura hémorragique après injections de salvarsan. *The J. of Orient. med.*, n° 4, 1931.
- STIG-THOMSEN (M.-D.). — Agranulocytose causée par la néoarsphénamine. *The Lancet*, 10 décembre 1938.
- STRATTON (E.-K.). — Agranulocytose après traitement par arsphénamine. *Amer. J. Syph.*, t. 17, p. 510, 1933; in *Le Sang*, 1936.
- TOURAINE (A.) et RIBADEAU-DUMAS (Ch.). — Hypogranulocytose avec stomatite ulcéro-membraneuse au cours d'un traitement par sulfarsénol; guérison. *Bull. Soc. Derm. et Syph.*, 12 janvier 1933.
- WEIL (P.-E.) et ISCH-WALL. — Les états hémorragiques post-arsénobenzoliques. *Presse méd.*, 1923, n° 60.
- WEISSENBACH (R.-J.) et SULZER (M.-R.). — Sur un cas d'agranulocytose. *Sem. Hôp. Paris*, n° 78, 15 novembre 1937.

WIDAL et BERTRAND-FONTAINE (Mme). — Anémie aplastique grave associée à un syndrome purpurique, survenue à la suite d'injections de novarsénobenzol. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp., Paris*, 1926, n° 21.

IV. — AGRANULOCYTOSE PAR SULFAMIDES

BERG (S.) et HOLTZMAN (M.). — Fatal granulocytopenia following sulfanilamide therapy. *J. Amer. Med. Assoc.*, t. 110, n° 5, 29 janvier 1938.

BORST (J.-G.-G.). — Mort par agranulocytose à la suite d'un traitement par une sulfamide. *The Lancet*, 26 juin 1937.

BRITTON et HOWKINS. — Action des sulfamides sur les leucocytes. *The Lancet*, 24 septembre 1938, t. II, p. 718.

CORR (Ph.) et ROOT (R.-N.). — Mort par granulocytopénie après sulfamidothérapie. *J. A. M. A.*, t. 112, 13 mai 1939, p. 1939.

COXON (R.-V.) et FORBES (J.-R.). — Angine agranulocytaire après administration de 693 MB. *The Lancet*, 17 décembre 1938, t. II, p. 1412.

CULBREATH (P.-H.). — Cas mortel d'agranulocytose suivant la sulfamidothérapie. *South. Canad. Med. Assoc. Journ.*, décembre 1938.

DOLGOPOL (V.-B.) et HOBART (H.-M.). — Granulocytopénie dans la sulfapyridinothérapie. *J. A. M. A.*, t. 113, n° 11, 9 septembre 1939, p. 1012; in *Le Sang*, 1940, p. 400.

GOMPERTZ (J.-L.), GROEN (J.) et DE VRIES (S.-J.). — Agranulocytose après Prontosil. *Ned. Tijd. voor Geneesk.*, 11 décembre 1937; in *Le Sang*, 1939.

- HILLEMAND (P.) et AUDOLY (P.). — Syndrome anémique et granulopénique après sulfamidothérapie; guérison. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 28 mars 1941.
- Les agranulocytoses secondaires à l'emploi des sulfamides. *La Sem. Hôp., Paris*, avril 1942.
- JANBON (M.), BIGONNET (J.) et RABEJAC (Mlle J.). — Angine agranulocytaire d'évolution subaiguë au cours d'une urétrite gonococcique traitée par un sulfamidé. *Soc. Sc. méd. Montpellier*, 31 mars 1939.
- JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LABRAQUE-BORDENAVE (Mlle M.) et BOSC (R.). — Agranulocytose pure après sulfamidothérapie (Dagénan). Guérison rapide par transfusion médullaire. *Soc. Sc. méd. Montpellier*, 2 mai 1941.
- JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et BOSC (R.). — A propos d'un cas d'agranulocytose sulfamidique. Etude de la rétention tissulaire de la sulfamidopyridine; son rôle dans la pathogénie de l'agranulocytose. *Soc. Sc. méd. Montpellier*, 6 juin 1941.
- JENNINGS (G.-H.) et SOUTHWELL-SANDERS (G.). — Anémie et agranulocytose au cours du traitement par la sulfanilamide. *The Lancet*, 16 octobre 1937.
- JOHNSTON (E.-D.). — Granulocytopénie consécutive à l'administration de composés de sulfanilamide. *The Lancet*, n° 6010, 5 novembre 1938, p. 1044.
- KENNEDY, FINLAND. — Agranulocytose provoquée par sulfathiazol. *J. A. M. A.*, 25 janvier 1941, p. 295.
- KEWORTHY, ARMYTAGE et BAKER. — Agranulocytose par sulfamides. *Br. Med. J.*, 9 septembre 1939.
- KIRKETERP (P.). — Un cas d'agranulocytose passagère chez un enfant de 13 mois (méningite de Pfeiffer) traité par de petites doses de composés de sulfanilamide. *U. f. L.*, 101, 1259, 1939; in *Le Sang*, 1940, p. 530.
- LEVENT (R.). — Les accidents du traitement sulfamidé. *Gaz. des Hôp.*, n° 34, 1939.

- LONG (P.-H.), BLISS (E.-A.) et FEINSTONE (W.-H.). — Mode d'action, usage clinique et manifestations toxiques de la sulfanilamide. *J. A. M. A.*, t. 112, 13 janvier 1939; in *Le Sang*, 1940, p. 182.
- MASSON (H.). — Dagenan et formule sanguine. *Scalpel*, n° 49, 9 décembre 1939.
- MODEL (A.). — Agranulocytose et para-amino-benzène sulfonamide. *The Brit. Med. J.*, août 1937.
- MYRRHE (H.). — Agranulocytose par sulfamides. *Acta med. Scand.*, n° 6, 26 avril 1939.
- NICOLAIDIS. — Les sulfamides; leur action sur le sang. *Thèse Paris*, 1938.
- PRINGLE, DOCKERAY et MITCHELL. — Agranulocytose après sulphapyridine. *Br. Med. J.*, 10 février 1940, p. 212.
- RAVINA (A.). — Accidents du para-amino-phényl sulfamide. *Presse méd.*, 2 mars 1938.
- SCHWARTZ (J.-F.), GARVIN (C.-F.) et KOLITSKY (S.). — Granulocytopénie fatale due à la sulfanilamide. *J. A. M. A.*, 29 janvier 1938.
- SHECKET (H.-A.) et PRICE (A.-E.). — Agranulocytose mortelle après administration de sulfanilamide. *J. A. M. A.*, t. CXII, n° 9, 4 mars 1939; in *Le Sang*, 1940, p. 183.
- SPAIN. — Agranulocytose après chimiothérapie à faibles doses. *Br. Med. J.*, 8 juin 1940, p. 930.
- TOURAINE (A.), DUREL et BAUDOIN (A.). — Agranulocytose après para-amido-phényl sulfamide au cours d'un traitement antiblebennorragique. *Bull. Soc. Derm. et Syph.*, n° 9, 9 décembre 1937.
- TZANCK (A.), ARNOUS (J.) et PAILLAS (J.-P.). — Agranulocytose mortelle après administration de p-amino-benzène sulfamidopyrine (693) à doses modérées. *Acad. méd. Paris*, 28 mars 1939.
- YOUNG. — Agranulocytose par para-amino-phényl sulfamide. *The Lancet*, juin 1937.

V. — AGRANULOCYTOSE PAR BENZENE

- AUBERTIN (Ch.). — Le benzène, agent leucolytique. *Réunion intern. Therap.*, 18 mars 1940.
- MADISON (F.-W.) et SQUIER (T.-L.). — Granulocytopénie primitive après administration de dérivés du benzène. *J. A. M. A.*, 23 décembre 1933.

VI. — AGRANULOCYTOSE PAR SELS D'OR

- ACHARD (Ch.), COSTE (F.) et CAHEN (R.). — A propos des désordres hématologiques provoqués par les sels d'or. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, n° 14, 2 mai 1932.
- AMEUILLE (P.) et BRAILLON (J.). — Sept cas de syndromes agranulocytaires auriques. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, n° 32, 19 décembre 1932.
- AMEUILLE (P.), KUDELSKI (Ch.) et JOSEPH (R.). — Aleucie hémorragique d'apparition retardée observée au cours d'un traitement par la Crisalbine. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, n° 31, 11 décembre 1934.
- ANGERAS et GINSBOURG. — Aleucie hémorragique (agranulocytose) post-chrysothérapique. *Le Sang*, n° 7, 1932.
- BRAILLON (J.). — Agranulocytose par chrysothérapie. *Le Sang*, décembre 1933.
- Les agranulocytoses de l'aurothérapie. *Thèse Paris*, 1935.
- CHABAUD (J.), GINSBOURG (B.) et LANGLET (L.). — Un cas de syndrome agranulocyttaire aurique fruste. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, n° 27, p. 1238, 13 novembre 1933; in *Le Sang*, 1934, n° 8, p. 959.
- CHABAUD (J.), GINSBOURG (B.) et BRIAND. — Syndrome de Schultz aurique. *Soc. d'Etudes scientifiques sur la tuberculose*, 10 octobre 1936; in *Le Sang*, 1937.

- CHALIER (J.), PLANCHU (M.) et BADINAND (C.). — Sur un cas de syndrome agranulocytaire post-aurique. *Soc. méd. Hôp. Lyon*, 6 mai 1934; in *Le Sang*, 1934, n° 8, p. 960.
- FLANDIN (Ch.), ESCALIER (A.), SASSIER et JOLY (F.). — Un cas d'agranulocytose mortelle par intolérance à l'or chez un tuberculeux pulmonaire. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 28 avril 1933.
- FLANDIN (Ch.), ESCALIER (A.), JOLY (F.), CARLOTTI (I.-P.) et MACE DE LEPINAY. — Un cas d'agranulocytose mortelle par intolérance à l'or chez un tuberculeux pulmonaire. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, n° 14, p. 556, 8 mai 1933; in *Le Sang*, 1934, p. 193.
- FOURCADE. — Les accidents de la chrysothérapie. *Thèse Montpellier*, 1930.
- HEDFELDT (Å.). — Trois cas d'agranulocytose par chrysothérapie. *Nord. Med. Tidz.*, 1936, p. 874.
- JACQUELIN et ALLANIC. — Sur un nouveau cas d'agranulocytose post-chrysothérapique. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 22 avril 1932.
- JULLIEN (W.). — Aleucie hémorragique observée au cours d'un traitement par la Crisalbine; évolution favorable. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, n° 4, p. 174, 2 février 1934; in *Le Sang*, n° 8, p. 958, 1934.
- MARGAROT (J.), RIMBAUD (P.) et BETOULIERES. — Syndrome agranulocytaire au cours d'un traitement aurique. *Bull. Soc. Derm. et Syph.*, n° 4, 1934; in *Le Sang*, 1936.
- NYFELDT (A.). — Granulocytopénie paroxystique. *U. f. L.*, 101, 443, 1939; in *Le Sang*, 1940, p. 530.
- ROUSLACROIX (A.) et ZUMBROSO (A.). — Agranulocytose anémique transitoire. *Com. méd. des B.-du-R.*, décembre 1935; in *Le Sang*, 1936, p. 1104.

SASSIER (P.). — A propos d'un cas d'agranulocytose. *Soc. Stomat. Paris*, 21 novembre 1933; in *Le Sang*, 1934, n° 6, p. 676.

VII. — AGRANULOCYTOSE PAR DINITROPHENOL

DAVIDSON et SHAPIRO. — Agranulocytose due au dinitrophénol. *J. of the Med. Assoc.*, août 1934.

GOLDMAN (A.) et HABER (M.). — Intense granulopénie et mort par empoisonnement du au dinitrophénol. *Amer. J. of Med. Sc.*, t. 107, p. 2115, 26 décembre 1936; in *Le Sang*, 1937.

IMERMAN (S.-W.) et IMERMAN (C.-M.). — Empoisonnement par dinitrophénol, avec thrombocytopénie, granulopénie, anémie et purpura, compliqué d'abcès du poumon. *Amer. J. of Med. Sc.*, t. 106, n° 13, p. 1083, 28 mars 1936; in *Le Sang*, 1937.

VIII. — AGRANULOCYTOSE PAR BISMUTH

AUBERTIN (Ch.) et HECTOR (A.). — L'agranulocytose bismuthique. *J. de Méd. et de Chir. pratiques*, t. 110, n° 20, 10-25 décembre 1939, p. 583.

MASSIAS (Ch.) et PHAN HUY QUAT. — Guérison rapide d'un syndrome agranulocytaire post-bismuthique par la vitaminothérapie A, B et C. *Soc. franç. d'Hémat.*, 5 février 1938; in *Le Sang*, 1938.

SEZARY (A.) et BOUCHER (C.). — Agranulocytose bismuthique. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, n° 33, p. 1795, 27 novembre 1931.

IX. — AUTRES VARIETES D'AGRANULOCYTOSE MEDICAMENTEUSE

CANUYT (G.), WILD (Ch.) et ISRAEL (L.). — Un cas d'aleucie hémorragique. *Soc. franç. d'Hémat.*, 6 juin 1933; in *Le Sang*, n° 7, p. 739, 1933. (Cyanure de mercure).

- CHEVALLIER (P.) et UMDENSTOCK. — Myélophtisie mortelle par injections massives de benzoate d'œstradiol. *Soc. franç. d'Hémat.*, 15 octobre 1942.
- JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LABRAQUE-BORDENAVE (Mlle M.) et ANDRÉANI (J.). — Agranulocytose mortelle par phénacétine. Echec de la transfusion médullaire. *Soc. Sc. méd. Montpellier*, 5 février 1943.
- PERRIN (P.). — Agranulocytose avec anémie et syndrome hémorragique. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 18 janvier 1929. (Spécifique Béjean.)

X. — AGRANULOCYTOSE
PAR ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE
TRAITEMENT ANTISYPHILITIQUE. CURES MIXTES

- ALEXANDRESCU-DERSCA, CLAUDIAN (I.) et GHIONI (L.). — Syndrome agranulocytaire avec anémie et purpura pendant le traitement au néosalvarsan et au bismuth. *Soc. roumaine d'Hémat.*; in *Le Sang*, 1933, n° 7.
- AUBERTIN, BLANCSTEIN et LEHMANN. — Deux cas d'agranulocytose chez des syphilitiques traités par l'acétylarsan et le bismuth. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 24 mai 1929.
- AUBERTIN (Ch.) et LEVY (R.). — Agranulocytoses frustes au cours des traitements antisyphilitiques. *Ann. de Méd.*, t. xxvii, n° 2, février 1930.
- BOCAGE et FILLIOL. — Angine agranulocytaire et purpura hémorragique au cours du traitement antisyphilitique. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 3 janvier 1929.
- DODD et WILKINSON. — Aplasie granulocytaire de la moëlle osseuse. *J. A. M. A.*, t. xl, 1928.
- DOMARUS (Von). — Un cas d'agranulocytose. *Klin. Woch.*, n° 17, 23 avril 1929; in *Ann. de Méd.*, févr. 1930.

- FRANK. — Aleucie hémorragique. *Berl. Kl. Woch.*, n^{os} 37-41, 1925; in *Ann. de Méd.*, février 1930.
- FRIEDEMANN (U.). — Angine agranulocytaire. *Med. Klin.*, n^o 41, 1923; in *Ann. de Méd.*, février 1930.
- GOUGEROT (H.) et DESMONTS (Th.). — Agranulocytose au cours d'une cure arsénobenzolique et bismuthique. *Sem. Hôp. Paris*, t. xv, n^o 3, p. 57, 1^{er} février 1939.
- HURIEZ (Cl.) et DUMONT (R.). — Agranulocytose au cours d'un traitement arsénico-bismuthique, guérie par une cure de 90 grammes de sulfamides en 12 jours et une médullo-transfusion. *Soc. méd. Nord.*, 27 mars 1942.
- JANBON (M.), ESPRIT (A.) et CAZAL (P.). — Agranulocytose mortelle après traitement arsénico-bismuthique. Heureuse action passagère d'une transfusion médullaire. *Soc. Sc. méd. Montpellier*, 8 janvier 1943.
- OUDET (P.). — Syndromes agranulocytaires (panmyélophtisie) survenus au cours d'un traitement anti-syphilitique. *Bull. Soc. franç. Derm. et Syph.*, n^o 7, 10 juillet 1938.
- PLA (J.-C.) et BENNATI (D.). — Syndrome agranulocytaire. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 2 décembre 1932, p. 1547.
- RIOU. — Syndrome agranulocytaire au cours d'un traitement conjugué arsénico-bismuthique chez un syphilitique; action thérapeutique de l'acide ascorbique. *Soc. Derm. et Syph.*, 13 janvier 1938, p. 76.
- SEZARY (A.) et LENEGRE (G.). — Aleucie hémorragique après traitement arséno-bismuthique. *Bull. et Mém. Soc. Derm.*, novembre 1932, p. 1372; in *Le Sang*, 1934, p. 198.
- TOURAINE (A.), RENAULT (P.), LORTAT-JACOB (E.) et GOLE. — Anémie grave fébrile avec syndrome hypogranulocytaire traitée par transfusions répétées et tryparsamide. *Soc. Derm. et Syph.*, 6 juillet 1933, p. 1332.

- WAREMBOURG et LINQUETTE. — Aleucie hémorragique et ictère grave par intoxication arséno-bismuthique. *Réun. méd. Chir. Hôp. Lille*, décembre 1938.
- WEIL (J.), LEBOURG (L.) et FRECHIN. — Purpura hémorragique avec anémie et granulocytopénie. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, n° 29, p. 1540, 20 novembre 1935; in *Le Sang*, 1936.

AMIDOPYRINE ET BARBITURIQUES

- HANSEN (N.). — Agranulocytoses. *U. f. L.*, 1934, 96, p. 296; in *Le Sang*, 1935, p. 723.
- KNUDSEN OLE. — Un cas de guérison de l'agranulocytose survenue après une très petite dose d'amidopyrine. *U. f. L.*, 1934, 96, p. 923; in *Le Sang*, 1935, p. 726. (Amidopyrine et acide diallylbarbiturique.)
- LARSEN (B.). — Agranulocytose chez un malade traité par l'amidopyrine. *U. f. L.*, 1934, 96, p. 430; in *Le Sang*, 1935, p. 723. (Amidopyrine et acide phényléthylbarbiturique.)
- PLUM (P.). — L'amidopyrine cause d'agranulocytose. *U. f. L.*, 1934, 96, 916; in *Le Sang*, 1935. (Amidopyrine et acide diallylbarbiturique.)
- RANDALL (C.). — Granulopénie sévère après usage de barbiturates et d'amidopyrine. *J. A. M. A.*, 1934; in *Le Sang*, 1936.
- SIGGAARD-ANDERSEN (M.). — Agranulocytose récidivante. *U. f. L.*, 1934, 96, 237; in *Le Sang*, 1935.
- VIDEBECH (H.). — Cas d'agranulocytose avec exanthème. *Hosp. Tid.*, 1933, n° 76, p. 535; in *Le Sang*, 1934, p. 1110.
- WATKINS. — Le rôle possible des barbituriques et de l'amidopyrine dans les états leucopéniques. *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic*, 22 novembre 1933.

AUTRES ASSOCIATIONS

JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LABRAQUE-BORDENAVE (Mlle M.)
et LAGARDE (Cl.). — Agranulocytose médicamenteuse d'étiologie complexe: dinitrophénol, pyrimidon, sulfamidothiazol. Guérison spontanée. *Soc. Sc. méd. Montpellier*, 5 février 1943.

PEAN (M.). — Agranulocytose et paludisme. *Soc. franç. d'Hémat.*, 5 avril 1938; in *Le Sang*, 1938.

TABLE DES MATIÈRES

I. — INTRODUCTION	9
II. — OBSERVATIONS	17
III. — ETIOLOGIE ET PATHOGENIE	37
IV. — ETUDE CLINIQUE	59
V. — ETUDE HEMATOLOGIQUE	67
VI. — DIAGNOSTIC	77
VII. — TRAITEMENT	81
VIII. — CONCLUSIONS	85
IX. — BIBLIOGRAPHIE	87

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la thèse ayant pour titre :

**Contribution à l'Etude
des Agranulocytoses Médicamenteuses**

par M^{me} Violette DUPART

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 11 Juin 1943.

Le Professeur,
JANBON.

Vu:

Montpellier, le 15 Juin 1943.

le Doyen,
G. GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer;

Montpellier, le 15 Juin 1943.

Le Recteur,

J. SARRAILH.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

